

TESE DE DOUTORAMENTO

**DIFUNCIONALIZACIÓN
SELECTIVA DE SISTEMAS
INSATURADOS MEDIANTE
CATÁLISE DE COBRE**

Borja Pérez Saavedra

ESCOLA DE DOUTORAMENTO INTERNACIONAL

PROGRAMA DE DOUTORAMENTO EN CIENCIA E TECNOLOXÍA QUÍMICA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2019



DECLARACIÓN DO AUTOR/A DA TESE

Difuncionalización selectiva de sistemas insaturados mediante catálise de cobre

D. Borja Pérez Saavedra

Presento a miña tese, seguindo o procedemento axeitado ao Regulamento, e declaro que:

- 1) A tese abarca os resultados da elaboración do meu traballo.
- 2) De selo caso, na tese faise referencia ás colaboracións que tivo este traballo.
- 3) A tese é a versión definitiva presentada para a súa defensa e coincide coa versión enviada en formato electrónico.
- 4) Confirmo que a tese non incorre en ningún tipo de plaxio doutros autores nin de traballos presentados por min para a obtención doutros títulos.

En Santiago de compostela, 22 de xullo de 2019

Asdo.: Borja Pérez Saavedra



AUTORIZACIÓN DO DIRECTOR / TITOR DA TESE

Difuncionalización selectiva de sistemas insaturados mediante catálise de cobre

D. Carlos Saá Rodríguez

D. Martín Fañanás Mastral

INFORMAN:

*Que a presente tese, correspóndese co traballo realizado por D. **Borja Pérez Saavedra**, baixo a miña dirección, e autorizo a súa presentación, considerando que reúne os requisitos esixidos no Regulamento de Estudos de Doutoramento da USC, e que como director desta non incorre nas causas de abstención establecidas na Lei 40/2015.*

En Santiago de compostela, 22 de xullo de 2019

Asdo.: Carlos Saá Rodríguez

Asdo.: Martín Fañanás Mastral





Ós da casa



Índice

1.	A Catálise Organometálica con Complexos de Organocobre.....	17
1.1	Catálise organometálica	3
1.1.1	Definición	3
1.1.2	A catálise organometálica e a sostibilidade	4
1.1.2.1	Os metais de transición na catálise	5
1.1.2.1.1	Os catalizadores de metais preciosos e a súa substitución	5
1.1.3	O cobre na catálise organometálica	6
1.1.3.1	Os estados de oxidación do cobre.....	7
1.1.3.2	Principais reaccións catalizadas por cobre	8
1.1.3.2.1	Acoplamentos cruzados de tipo Ullmann.....	8
1.1.3.2.2	Cicloadición 1,3-dipolar de alquinos e azidas.....	10
1.1.3.2.3	As reaccións de diazocompostos catalizadas por cobre	13
1.1.3.2.4	Adición nucleófila de compostos organometálicos.....	14
1.1.3.2.5	Elementocupración de sistemas insaturados en reaccións catalíticas	16
2.	Reaccións en Tándem de Carboarilación/Ciclación de Alquínifosfonatos con Sales de Diariliodonio Catalizadas por Sales de Cu(I)	19
2.1	Introdución.....	21
2.1.1	Fosfonatos cíclicos.....	21
2.1.1.1	Actividade biolóxica.....	21
2.1.1.2	Métodos de síntese.....	22
2.1.1.2.1	Halociclación de alquínifosfonatos mediada por halonio	23
2.1.1.2.2	Halociclación de alquínifosfonatos mediada por cobre	25
2.1.1.2.3	Ciclación de alquínifosfonatos catalizada por Cu(I).....	26
2.1.1.2.4	Activación C–H catalizada por metais	27
2.1.2	Sales de diariliodonio.....	30
2.1.2.1	Estrutura e propiedades	30
2.1.2.2	Os sales de diariliodonio na catálise de cobre	32

2.1.2.2.1	Arilación de nucleófilos carbonados	34
2.1.2.2.2	Arilación de nucleófilos osixenados	40
2.2	Obxectivo.....	45
2.3	Discusión de resultados.....	46
2.3.1	Estudos de optimización	46
2.3.2	Alcance e limitacións da reacción.....	48
2.3.2.1	Alcance do alquínifosfonato.....	48
2.3.2.2	Alcance do sal de diariliodonio	49
2.3.2.2.1	Diarilación selectiva do alquínifosfonato 1c	50
2.3.2.3	Carboarilación/ciclación catalizada por cobre de alquínifosfonatos aromáticos. Síntese de fosfaisocumarinas.....	52
2.3.3	Consideracións mecanísticas	56
2.3.3.1	Mecanismo proposto para a carboarilación/ciclación de alquínifosfonatos con sales de diariliodonio catalizada por cobre	56
2.3.3.2	Razoamento da formación dos rexioisómeros 5 e 5'	57
2.3.4	Conclusións.....	60
3.	Reacción Tricomponente entre Alenos, Ésteres de Hidroxilamina e Bis(pinacolato) de Diboro Catalizada por Cobre	61
3.1	Introdución.....	63
3.1.1	Especies de borilcobre. Síntese e illamento	63
3.1.2	Inserción de enlaces C–C insaturados en complexos de borilcobre	64
3.1.2.1	Borilcupración de alquenos	64
3.1.2.2	Borilcupración de alquinos	66
3.1.2.3	Borilcupración de alenos	68
3.1.3	Protoboración de alenos catalizada por cobre.....	69
3.1.4	Carboboración de alenos catalizada por cobre.....	75
3.1.4.1	Acoplamento borilante de alenos con compostos carbonílicos catalizado por cobre.....	76

3.1.4.2	Acoplamento borilante de alenos con iminas catalizado cobre.....	79
3.1.4.3	Acoplamento borilante de alenos con <i>N</i> -ciano- <i>N</i> -fenil- <i>p</i> -metilbencenosulfonamida (NCTS) catalizado por cobre	84
3.1.4.4	Acoplamientos borilantes de alenos con fosfatos de alilo	85
3.1.4.5	Arilboración de alenos catalizada por cobre.....	87
3.1.5	Aminoboración de alquenos catalizada por cobre	88
3.1.5.1	Estudo experimental da aminoboración de alquenos catalizada por cobre	88
3.1.5.2	Estudo teórico da aminoboración de alquenos catalizada por cobre mediante cálculos DFT	93
3.1.5.2.1	Borilcupración do trans- β -metilestireno	93
3.1.5.2.2	Aminación electrófila do β -borilalquilcobre con benzoato de dimetilamina	94
3.1.5.2.3	Descomposición do benzoato de dimetilamina catalizada por cobre.....	95
3.2	Obxectivo.....	97
3.3	Discusión de resultados.....	98
3.3.1	Estudo do efecto do ligando.....	98
3.3.2	Síntese de β -aminoalquenilboronatos mediante a reacción tricompoñente entre alenos, ésteres de hidroxilamina e $B_2(\text{pin})_2$	103
3.3.2.1	Optimización	103
3.3.2.1.1	Estudo do aditivo.....	103
3.3.2.1.2	Optimización das condicións de reacción	107
3.3.2.2	Alcance e limitacións do aleno 7	109
3.3.2.3	Alcance e limitacións do éster de hidroxilamina 8	112
3.3.3	Síntese de α -aminoalquenilboronatos mediante a reacción tricompoñente entre alenos, ésteres de hidroxilamina e $B_2(\text{pin})_2$	115
3.3.4	Estudios mecanísticos mediante cálculos DFT	117
3.3.4.1	Consideracións previas	117
3.3.4.2	Cálculos computacionais realizados co ligando voluminoso dcpe.....	120

3.3.4.3	Cálculos computacionais realizados co ligando pouco voluminoso PCy ₃	122
3.3.4.4	Ciclo catalítico proposto para a reacción tricomponente entre alenos, ésteres de hidroxilamina e B ₂ (pin) ₂ catalizada por cobre	125
3.3.5	Conclusións.....	127
4.	Parte Experimental.....	129
4.1	Reaccións en tándem de carboarilación/ciclación de alquinilfosfonatos con sales de diariliodonio catalizadas por sales de cobre(I).....	131
4.1.1	Métodos xerais	131
4.1.2	Procedementos experimentais e caracterización das substancias de partida ...	132
4.1.2.1	Síntese e caracterización dos alquinilfosfonatos 1	132
4.1.2.2	Síntese e caracterización dos alquinilfosfonatos 4	140
4.1.3	Procedemento xeral para a carboarilación/ciclación tándem de alquinilfosfonatos con sales de diariliodonio catalizada por cobre	145
4.1.4	Caracterización dos produtos	145
4.1.4.1	Caracterización dos fosfonatos cíclicos 3	145
4.1.4.2	Caracterización das fosfaisocumarinas 5	153
4.1.4.3	Formación dos triflatos de vinilo 6	161
4.1.5	Diarilación asimétrica do (4-(4-metoxifenil)but-3-in-1-il)fosfonato de diisopropilo (1c).....	162
4.1.6	Espectros de ¹ H-RMN e ¹³ C-RMN	164
4.2	Reacción tricomponente entre alenos, ésteres de hidroxilamina e B ₂ (pin) ₂ catalizada por cobre	221
4.2.1	Métodos xerais	221
4.2.2	Procedementos experimentais e caracterización das substancias de partida ...	222
4.2.3	Caracterización dos produtos	224
4.2.3.1	Caracterización dos β-aminoalquenilboronatos 9	224
4.2.3.2	Caracterización das β-aminocetonas ramificadas 10	229
4.2.3.3	Caracterización dos α-aminoalquenilboronatos 10	232

4.2.4	Detalles computacionais	234
4.2.5	Perfil de enerxía libre empregando o ligando dcpe	236
4.2.6	Perfil de enerxía libre empregando PCy ₃ como ligando	237
4.2.7	Estruturas de estados de transición seleccionados	238
4.2.8	Espectros	241





Abreviaturas

Å	ångstrom
Ac	acilo
AcOEt	acetato de etilo
Ar	arilo
AT	<i>atom transfer</i>
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Bn	bencilo
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
°C	grao centígrado
Cy	ciclohexilo
d	dobrete
δ	desprazamento químico
DCE	1,2-dicloroetano
dd	dobre dobrete
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DIPA	diisopropilamina
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DPEphos	Bis[(2-difenilfosfino)fenil] éter
dppe	1,2-bis(difenilfosfino)etano
dt	dobre triplete
EM	espectrometría de masas
EMAR	espectrometría de masas de alta resolución
equiv	equivalentes
ESI	ionización por electrosprai
Et	etilo
Et ₂ O	eter dietílico
Et ₃ N	trietilamina
g	gramo
h	hora
HOMO	<i>Highest Unoccupied Molecular Orbital</i>
Hz	hertz
IE	impacto electrónico
<i>iPr</i>	isopropilo
<i>iPrOH</i>	2-propanol
<i>J</i>	constante de acoplamento
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
m	multiplete
M	concentración molar
M ⁺	ión molecular
Me	metilo
min	minuto
mg	miligramo
mL	mililitro
mmol	milimol
<i>m/z</i>	relación masa/carga
MS	<i>molecular sieves</i>

Nf	nonaflato
Nu	nucleófilo
Ph	fenilo
PMP	<i>p</i> -metoxifenilo
ppm	partes por millón
Py	piridina
RMN	resonancia magnética nuclear
s	singlete
SET	<i>single electron transfer</i>
sat	saturada
t.a.	temperatura ambiente
TMS	trimetilsililo
^t BuOH	<i>tert</i> -butanol
Tf	triflato
THF	tetrahidrofurano
TMS	trimetilsililo
TsOH	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
Xantphos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno



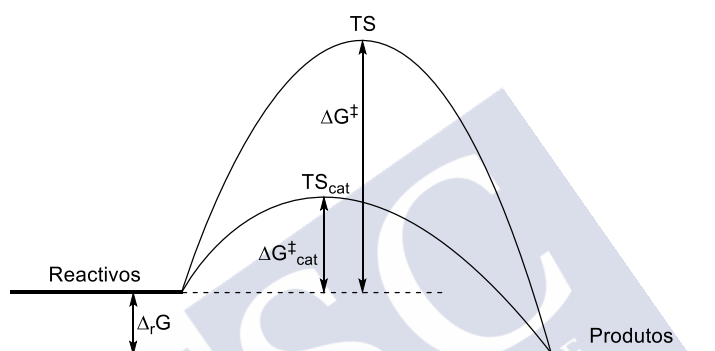
1. A CATÁLISE ORGANOMETÁLICA CON COMPLEXOS DE ORGANOCOBRE



1.1 CATÁLISE ORGANOMETÁLICA

1.1.1 Definición

Un catalizador é unha substancia que incrementa a velocidade dunha reacción química sen modificar a variación global da enerxía libre de Gibbs ($\Delta_r G$), un proceso denominado catálise.¹ O catalizador é, asemade, un reactivo e un produto da reacción. Se unha reacción transcorre a través dun estado de transición (TS) cunha determinada enerxía de activación (ΔG^\ddagger), na presenza do catalizador este proceso tería lugar a través doutro estado de transición (TS_{cat}) de menor enerxía (ΔG^\ddagger_{cat}) que o primeiro (**Esquema 1**).



Esquema 1. Perfil de enerxía de libre de Gibbs para unha reacción xeral catalizada e non catalizada.³

Por outro lado, un composto ou complexo organometálico defínese como aquel que contén enlaces entre un ou varios átomos metálicos e un ou varios átomos de carbono dun grupo organilo.² Este tipo de compostos clasifícanse empregando o prefixo organo- seguido do nome do metal, por exemplo: organopaladio, organocobre, organocinc... A catálise organometálica é, polo tanto, a aceleración dunha reacción química usando un composto organometálico como catalizador. Nesta tese tratarase unicamente a catálise homoxénea, é dicir, os procesos nos cales o catalizador se atopa en disolución xunto cos substratos.

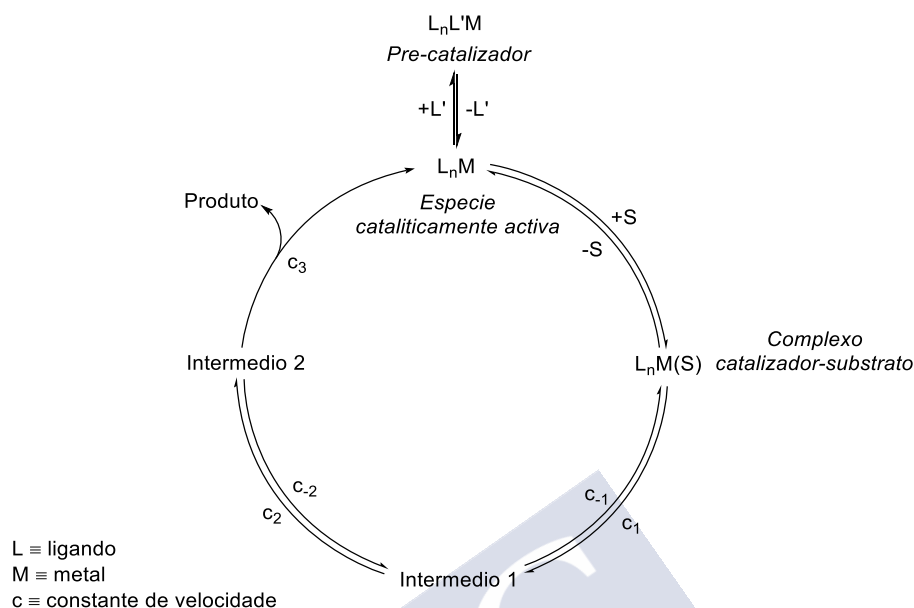
Un ciclo catalítico implica a formación dunha especie activa capaz de unirse ao substrato, seguida de varias etapas que levan ao produto e rematan coa rexeneración da especie cataliticamente activa inicial (**Esquema 2**).³ Normalmente, a etapa de activación consiste na disociación dun ligando do pre-catalizador para formar un complexo coordinativamente insaturado que poida establecer un equilibrio de asociación co substrato (S). A etapa máis lenta

¹ Laidler, K. J. *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 149–192.

² Moss, G. P.; Smith, P. A. S.; Tavernier, D. *Pure Appl. Chem.* **1995**, 67, 1307–1375.

³ Bochmann, M. *Organometallics and Catalysis*; Oxford University Press: Oxford, 2015; pp 299–310.

deste ciclo, é dicir, aquela cunha constante de velocidade (c) menor, é a etapa limitadora da velocidade de reacción.



Esquema 2. Representación dun ciclo catalítico xeral.³

1.1.2 A catálise organometálica e a sostibilidade

Enténdese como “desenvolvemento sostible” satisfacer as necesidades do presente sen comprometer a capacidade das xeracións futuras para satisfacer as súas propias necesidades.^{4,5} Este concepto describe o único camiño para que o ser humano acade unha existencia produtiva e lonxeva. Neste contexto xurdiu o concepto da “química verde”, que instou aos químicos a deseñar procesos que eliminen ou reduzan a xeración de residuos tóxicos, así como a diminuír o consumo enerxético e de recursos.⁶ Así, Anastas e Warner desenvolveron os “doce principios da química verde” como pautas a seguir para o deseño de reaccións respectuosas co medio ambiente. O noveno destes principios consigna que os reactivos catalíticos, tan selectivos como sexa posible, son superiores aos reactivos estequiométricos. Os catalizadores reducen o custo enerxético das transformacións químicas, aumentan a velocidade coa que se xeran os produtos e permiten levar a cabo reaccións que non son posibles na súa ausencia. Ademais, proporcionan

⁴ Umile, T. P. *Catalysis for Sustainability: Goals, Challenges and Impacts*, 1st Ed; CRC Press, Taylor & Francis Group: Boca Raton, 2015.

⁵ World Commission on Environment and Development. *Our Common Future*. Oxford University Press: Oxford; New York, 1987.

⁶ Anastas, P.T., and Warner, J.C. *Green Chemistry: Theory and Practice*. Oxford University Press: Oxford, UK, 1998.

unha elevada selectividade impedindo que se produzan reaccións secundarias e aumentan a economía atómica minimizando a xeración de subprodutos residuais.

1.1.2.1 Os metais de transición na catálise

Os metais de transición (elementos dos grupos 4 a 11 na táboa periódica) son especialmente atractivos como catalizadores debido a que os seus orbitais *d* se atopan parcialmente ocupados, polo que poden acomodar ata 18 electróns de valencia en orbitais cunha enerxía relativamente alta, permitindo a súa transferencia dentro e fóra do metal de maneira sinxela.⁷ Isto confírelles unha ampla variedade de estados de oxidación dispoñibles, así como a capacidade de unirse a múltiples ligandos, razóns polas cales estes metais poden dar a lugar a reaccións inaccesibles para calquera outro elemento da táboa periódica. Así, os compostos organometálicos dos grupos principais adoitan ser reactivos estequiométricos, coma os organolíticos e os organomagnesianos, mentres que os complexos de metais de transicións son, xeralmente, máis efectivos cando actúan como catalizadores.

1.1.2.1.1 Os catalizadores de metais preciosos e a súa substitución

Considéranse metais preciosos aqueles cuxa abundancia na codia terrestre é moi baixa.⁸ Estes metais caracterízanse pola súa resistencia á corrosión, razón pola cal se coñecen tamén como metais nobres, e inclúen os metais de transición da segunda e terceira fila. Os complexos dos metais preciosos, coma os de Rh, Pd, Pt, Ru, Ir, Au, Ag e Os, empréganse habitualmente como catalizadores e xogaron un papel esencial no desenvolvemento da catálise homoxénea debido as súas propiedades únicas. Moitos compostos organometálicos deste tipo presentan unha estabilidade ao osíxeno e á auga suficiente para levar a cabo procesos catalíticos en condicións ambientais, sen necesidade dun entorno inerte e/ou seco. Esta estabilidade permite tamén illar e caracterizar complexos relevantes como intermedios de reaccións catalíticas mediante técnicas comúns como a resonancia magnética nuclear (RMN) e a difracción de raios X. Ademais, a facilidade destes elementos para cambiar de estado de oxidación mediante a transferencias de dous electróns convértenos en catalizadores ideais para procesos que transcorren a través de adicións oxidantes e eliminacións redutoras.

Pese ás vantaxes dos metais preciosos na catálise homoxénea, o seu uso continuado supón varios problemas. Por un lado, a súa escaseza na codia terrestre fai que os catalizadores

⁷ Crabtree, R. H. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, 6th Ed; Wiley-VCH: New Jersey, 2014.

⁸ Ludwig, J. R.; Schindler, C. S. *Chem* **2017**, 2, 313–316.

baseados nestes elementos sexan moi caros, ademais de que a súa dispoñibilidade non está asegurada no futuro. Relacionado coa súa abundancia está o impacto ambiental que xera a súa extracción, pois os metais preciosos atópanse a unha profundidade considerable baixo o solo e nunha concentración moi reducida no mineral cru do que se extraen, o que se traduce no emprego de cantidades elevadas de combustibles fósiles. Por outro lado, os compostos que conteñen metais preciosos adoitan ser altamente tóxicos en comparación cos organometálicos da primeira fila.

Tendo isto en conta, o emprego de metais preciosos na catálise organometálica non entra dentro do marco do “desenvolvemento sostible”, polo que é aconsellable a súa substitución por elementos máis abundantes e baratos. Os metais de transición da primeira fila constitúen unha alternativa idónea, pois teñen unha abundancia natural elevada e, polo tanto, son máis baratos e a súa dispoñibilidade futura está asegurada, ademais de ser menos tóxicos en xeral. Estes elementos están presentes na biosíntese de produtos naturais, feito que probablemente deriva da súa abundancia con respecto dos metais de transición da segunda e terceira fila, mais a habilidade da natureza para crear unha grande variedade de estruturas empregando estes metais é un indicio de que o seu potencial na química sintética aínda non foi explotado.⁹ Os metais de transición da primeira fila teñen propiedades únicas, especialmente a súa reducida electronegatividade e a tendencia a participar en procesos de transferencia monoelectrónica, ofrecendo oportunidades ortogonais aos seus homólogos da segunda e terceira fila no desenvolvemento de novas reaccións.¹⁰

1.1.3 O cobre na catálise organometálica

O cobre foi un dos primeiros metais en ser usados extensivamente na síntese orgánica debido, principalmente, a dous motivos. Primeiro, o cobre é un elemento moi abundante na codia terrestre, razón pola cal é fácil de obter e pouco custoso, un factor importante no desenvolvemento de procesos sostibles. En segundo lugar, a química deste metal de transición é enormemente variada, pois dispón de diversos estados de oxidación dispoñibles, coordínase facilmente tanto a heteroátomos como a enlaces π C–C e é ben coñecida a súa capacidade para

⁹ (a) Banci, L. *Metallomics and the Cell*; Springer Science: Dordrecht, 2013. (b) Chirik, P.; Morris, R. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2495–2495. (c) Li, X.-W.; Nay, B. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 533–549.

¹⁰ (a) Zweig, J. E.; Kim, D. E.; Newhouse, T. R. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11680–11752. (b) Beaumier, E. P.; Pearce, A. J.; See, X. Y.; Tonks, I. A. *Nat. Chem. Rev.* **2019**, *3*, 15–34. (c) Gandeepan, P.; Müller, T.; Zell, D.; Cera, G.; Warratz, S.; Ackerman, L. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2192–2452. (d) Alig, L.; Fritz, M.; Schneider, S. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2681–2751.

activar alquinos terminais.¹¹ Así, dende os pioneiros estudos de Ullmann e Goldberg sobre a arilación de nucleófilos nitroxenados catalizada por cobre nos anos 1901 e 1906,¹² respectivamente, até o día de hoxe, desenvolvéronse unha cantidade enorme de transformacións orgánicas que empregan complexos de cobre como catalizadores.¹³

1.1.3.1 Os estados de oxidación do cobre

O cobre está situado no grupo 11 da táboa periódica dos elementos, xunto coa prata e o ouro. Como metal de transición tardío, o cobre conta cun amplo intervalo de estados de oxidación (Cu(0), Cu(I), Cu(II), Cu(III) e Cu(IV)) e os seus ións forman complexos que dan lugar a unha grande variedade de compostos de coordinación.^{11,13} As especies de Cu(0) existentes, coma o $[\text{Cu}(\text{CO})_3]$ ou o seu dímero $[\text{Cu}(\text{CO})_3]_2$, son moi escasas (sen ter en conta o cobre elemental), de feito, estes complexos tan só foron observados mediante técnicas de illamento de matriz.¹⁴ De igual maneira, os complexos de Cu(IV) son extremadamente inestables e tan só se coñece a existencia do $\text{Cs}_2[\text{CuF}_6]$, o cal se preparou baixo unhas condicións extremas de presión e temperatura empregando un autoclave.¹⁵ Os complexos de Cu(I) e Cu(II) son os máis estables e, xa que logo, son os máis comunmente empregados como catalizadores, pois os seus precursores poden almacenarse como sales ou organometálicos nestes estados de oxidación. Estas especies foron propostas como intermedios de numerosas reaccións catalizadas por cobre. Por outra banda, os compostos de organocobre(III) son máis inestables, podendo illarse tan só con ligandos de tipo porfirina ou corrol.¹⁶ Secasí, as especies

¹¹ (a) *Modern Organocopper Chemistry*; Krause, N., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2002. (b) Evano, G.; Blanchard, N. *Copper-Mediated Cross-Coupling Reactions*; Wiley: Hoboken, New Jersey, 2014. (c) Alexakis, A.; Krause, N.; Woodward, S. *Copper-Catalyzed Asymmetric Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2014.

¹² (a) Ullmann, F.; Bielecki, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 2174–2185. (b) Goldberg, I. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, *39*, 1691–1692.

¹³ (a) Zhu, X.; Chiba, S. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4504–4523. (b) Pirnot, M. T.; Wang, Y.-M.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 48–57. (c) McCann, S. D.; Stahl, S. S. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1756–1766. (d) Maciá, B. *Top. Organomet. Chem.* **2015**, *58*, 41–98. (e) Shaughnessy, K. H.; Ciganek, E.; DeVasher, R. B. *Organic Reactions* **2014**, *85*, 1–668. (f) Sambiagio, C.; Marsden, S. P.; Blacker, A. J.; McGowan, P. C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3525–3550. (g) Ryland, B. L.; Stahl, S. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8824–8838.

(h) Allen, S. E.; Walvoord, R. R.; Padilla-Salinas, R.; Kozlowski, M. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6234–6458. (i) Zhang, C.; Tang, C.; Jiao, N. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3464–3484. (l) Yoshikai, N.; Nakamura, E. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2339–2372. (m) Jerphagnon, T.; Pizzuti, M. G.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1039–1075. (n) Reymond, S.; Cossy, J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5359–5406. (ñ) Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054–3131. (o) Alexakis, A.; Bäckvall, J. E.; Krause, N.; Pàmies, O.; Diéguez, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2796–2823. (p) Armaroli, N.; Accorsi, G.; Cardinali, F.; Listorti, A. *Top. Curr. Chem.* **2007**, *280*, 69–115.

¹⁴ McIntosh, D.; Ozin, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3167–3175.

¹⁵ Harnischmacher, W.; Hopper, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1973**, *12*, 582–583.

¹⁶ (a) Maeda, H.; Osuka, A.; Furuta, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15690–15691. (b) King, A. E.; Huffman, L. M.; Casitas, A.; Costas, M.; Ribas, X.; Stal, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12068–12073. (c) Sinha, W.; Sommer, M. G.; Deibel, N.; Ehret, F.; Bauer, M.; Sarkar, B.; Kar, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 13769–13774.

de Cu(III) propuxéronse como intermedios en reaccións catalizadas por cobre, habitualmente como resultado de adicións oxidantes a precursores de Cu(I). A inestabilidade destes intermedios de Cu(III) son responsables da súa tendencia a experimentar eliminacións redutoras para volver ao estado oxidación I inicial.

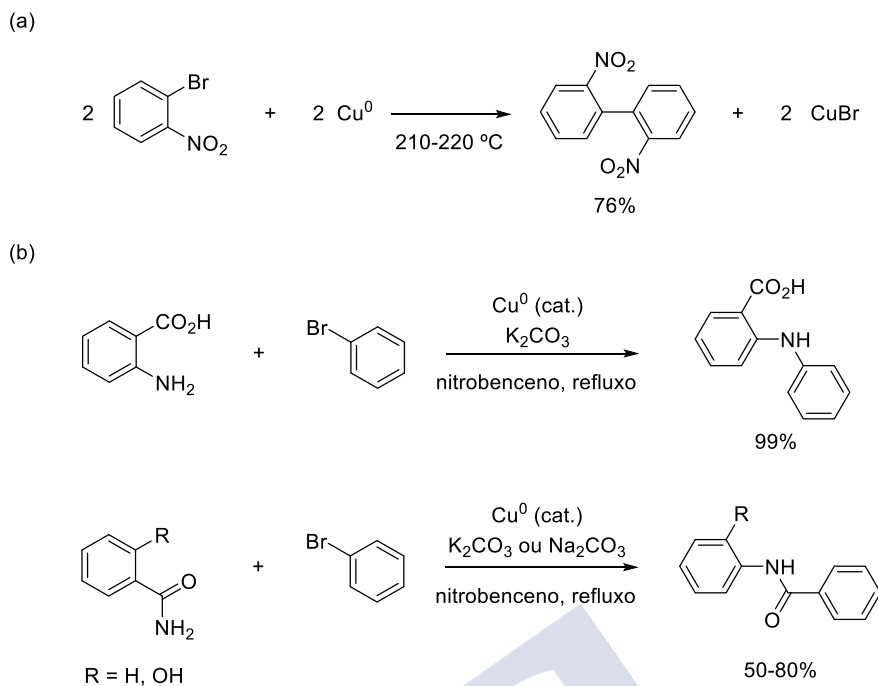
1.1.3.2 Principais reaccións catalizadas por cobre

1.1.3.2.1 Acoplamentos cruzados de tipo Ullmann

En 1901, Ullmann e Bielecki observaron que se o *o*-bromonitrobenceno se quenta na presenza de cobre en po finamente dividido, este convertíase nunha pasta gris e, trala purificación dos produtos, o Cu(0) transformárase en CuBr e o *o*-bromonitrobenceno convertérase en 2,2-dinitrobifenil (**Esquema 3**).^{12a} Esta reacción coñecese, hoxe en día, como “reacción de Ullmann clásica”. No ano 1906, Golberg publicou o acoplamento de haloarenos con anilinas e benzamidas catalizado por cobre, o que supón a primeira reacción catalítica deste tipo. Os traballos de Ullmann e Goldberg sentaron as bases para o desenvolvemento de numerosos acoplamentos de haloarenos con diferentes nucleófilos catalizados por este metal.¹⁷

(d) Li, M.; Niu, Y.; Zhu, W.; Mack, J.; Fomo, G.; Nyokong, T.; Liang, X. *Dyes and Pigments* **2017**, 137, 523–531.

¹⁷ Sambiagio, C.; Marsden, S. P.; Blacker, A. J.; McGowan, P. C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 3525–3550.



Esquema 3. (a) Descubrimiento da reacción de Ullmann (1901). (b) Arilación de Goldberg (1906).

Durante o desenvolvemento das reaccións de tipo Ullmann, empregáronse moitas fontes de cobre diferentes en estados de oxidación 0 (cobre elemental), I e II, mesmo sales e óxidos funcionaron ben para arilación de varios nucleófilos.¹⁸ Isto suxeriu que se debía formar unha especie de cobre común no transcurso de todos estes procesos. Así, a partir da observación de que as fontes de Cu(I) proporcionaban velocidades de reacción lixeiramente maiores, Weingarten propuxo, en 1964, que unha especie de Cu(I) sería o intermedio común das reaccións de tipo Ullmann.¹⁹ De feito, demostrouse que, tanto as especies de Cu(II) coma o Cu(0), podían reducirse¹⁹ e oxidarse,²⁰ respectivamente, no medio de reacción dando lugar a Cu(I).

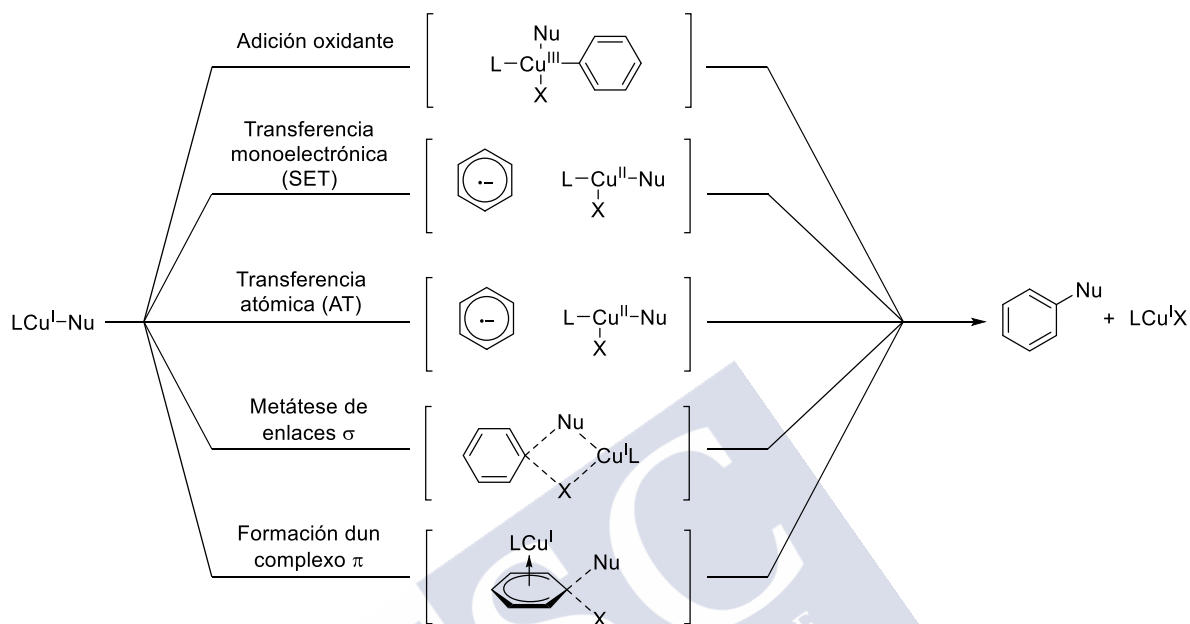
Así, a maior parte dos autores apoian a formación inicial de especies LCu(I)–Nu nas reaccións de acoplamento tipo Ullmann catalizadas por cobre, sendo as especies cataliticamente activas implicadas na activación do haloareno, normalmente a etapa limitadora da velocidade. Os mecanismos propostos con maior frecuencia, e apoiados mediante estudos cinéticos e computacionais, para a etapa de activación do haloareno son a adición oxidante ao complexo de Cu(I) inicial para formar un intermedio de aril-Cu(III) e os mecanismos

¹⁸ Lindley, J. *Tetrahedron* **1984**, 40, 1433–1456.

¹⁹ (a) Weingarten, H. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 3624–3626. (b) Pine, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1496–1502.

²⁰ Mansour, M.; Giacomazzi, R.; Ouali, A.; Taillefer, M.; Jutand, A. *Chem. Commun.* **2008**, 6051–6053.

radicalarios mediante transferencia monoeléctronica (SET) ou transferencia atómica (AT) a través de intermedios de Cu(II) (**Esquema 4**). Propuxéronse outros mecanismos, coma a metátese de enlaces σ e a formación de complexos π co haloareno, aínda que existen menos evidencias experimentais para estes.



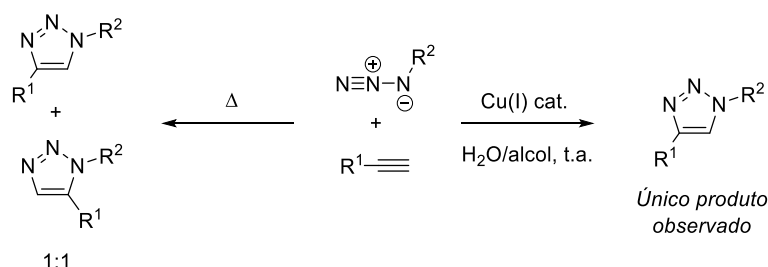
Esquema 4. Mecanismos propostos para os acoplamentos de tipo Ullmann catalizados por cobre.^{11b}

1.1.3.2.2 Cicloadición 1,3-dipolar de alquinos e azidas.

En 1957, Huisgen e colaboradores descubriron que as azidas reaccionaban con alquinos a altas temperaturas mediante unha cicloadición 1,3-dipolar para formar mesturas equimolares de 1,2,3-triazóis 1,4- e 1,5-disubstituídos.²¹ Debido á baixa reactividade entre azidas e alquinos e á falta de rexioselectividade, non se lle prestou moita atención a esta reacción ata que, no ano 2002, Sharpless e Meldal descubriron, en traballos separados, que os complexos de Cu(I) catalizaban a cicloadición 1,3-dipolar entre azidas e alquinos, permitindo levar a cabo o proceso a temperatura ambiente e en medio acuoso para obter unicamente 1,2,3-triazóis 1,4-disubstituídos.²²

²¹ Huisgen, R.; Szeimies, G.; Möbius, L. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2494–2507.

²² (a) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3064. (b) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599.



Esquema 5. Cicloadición 1,3-dipolar de alquinos e azidas térmica (esquerda, Huisgen, 1967) e catalizada por cobre (dereita, Sharpless e Meldal, 2002).

A partir do seu descubrimento, esta reacción foi amplamente estudada e as súas aplicacións foron moi numerosas no eido do desenvolvemento de novos medicamentos, química supramolecular, bioconxugación e ciencia de materiais.²³ Esta transformación é amplamente coñecida como “reacción clic”. O concepto da “química clic” foi introducido por Sharpless no ano 2001 para facer referencia a aquelas reaccións de aplicación universal para a unión de fragmentos moleculares.²⁴ Este tipo de reaccións deben proporcionar produtos estables en condicións fisiolóxicas de maneira irreversible, en rendementos altos, cun alcance moi amplo e de xeito estereoespecífico, mais non necesariamente enantioselectivo. Ademais, este conxunto de procesos deben ter lugar en condicións simples, dando lugar a subprodutos inocuos, a partir de substancias de partida fáciles de obter e, idealmente, en medio acuoso. Se ben é certo que dentro deste grupo tan selecto se atopan reaccións como a cicloadición de Diels-Alder, a substitución nucleófila, a química de carbonilo “non aldólica” e as adicións a enlaces múltiples C–C, a cicloadición 1,3-dipolar de alquinos e azidas catalizada por cobre é, con diferenza, a mellor de todas elas. De aí que esta reacción se coñeza como sinónimo de “química clic”.

O mecanismo desta reacción foi estudado por Fokin e colaboradores no ano 2013.²⁵ Estes estudos, xunto con anteriores investigacións,²⁶ permitiron propoñer o ciclo catalítico

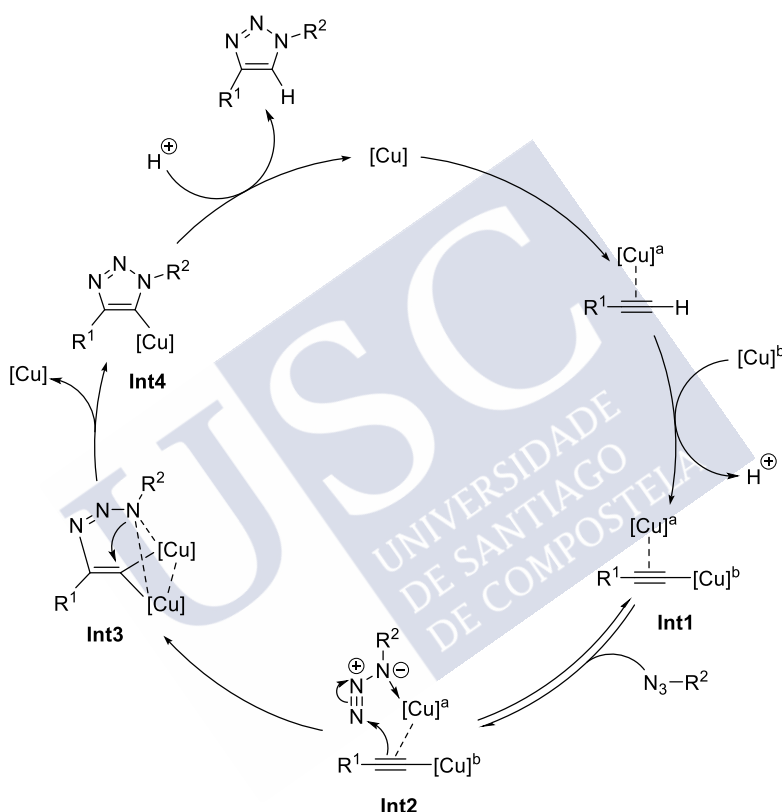
²³ (a) Moses, J. E.; Moorhouse, A. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1249–1262. (b) Finn, M. G.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1231–1232. (c) Ganesh, V.; Sudhir, V. S.; Kundu, T.; Chandrasekaran, S. *Chem. – Asian J.* **2011**, 6, 2670–2694. (d) Thirumurugan, P.; Matosiuk, D.; Jozwiak, K. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 4905–4979. (e) Tang, W.; Becker, M. L. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 7013–7039. Zheng, Z.-J.; Wang, D.; Xu, Z.; Xu, L.-W. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, 11, 2557–2576. (f) Takayama, Y.; Kusamori, K.; Nishikawa, M. *Molecules* **2019**, 24, 172.

²⁴ Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004–2021.

²⁵ Worrell, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V. *Science* **2013**, 340, 457–460.

²⁶ (a) Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 210–216. (b) Rodionov, V. O.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2210–2215. (c) Rodionov, V. O.; Presolski, S. I.; Díaz, D. D.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12705–12712. (d) Kuang, G.-C.; Guha, P. M.; Brotherton, W. S.; Simmons, J. T.; Stanke, L. A.; Nguyen, B. T.; Clark, R. J.; Zhu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 13984–14001. (e) Straub, B. F. *Chem. Commun.* **2007**, 3868–3870. (f) Ahlquist, M.; Fokin, V. V. *Organometallics* **2007**, 26, 4389–4391. (g) Kuijpers, B. H. M.;

representado no **Esquema 6**. A coordinación π inicial do triplo enlace ao catalizador de Cu(I) seguida da activación do alquino terminal por un segundo complexo de cobre dá lugar ao acetiluro **Int1**. A azida coordínase de xeito reversible ao cobre formando o intermedio **Int2**. Deseguido, o N-3 da azida experimenta un ataque nucleófilo por parte do carbono β do acetiluro para dar o complexo **Int3** e xerando o primeiro enlace covalente C–N. A continuación, a formación do segundo enlace C–N resulta no peche de anel para dar o triazoluro de cobre **Int4**. Finalmente, a protonólise de **Int4** libera o 1,2,3-triazol final rexenerando a especie cataliticamente activa.



Esquema 6. Mecanismo da cicloadición 1,3-dipolar de alquinos e azidas catalizada por Cu(I).²⁵

Dijkmans, G. C. T.; Groothuys, S.; Quaeflieg, P. J. L. M.; Blaauw, R. H.; van Delft, F. L.; Rutjes, F. P. J. T. *Synlett* **2005**, 3059–3062. (h) Hein, J. E.; Tripp, J. C.; Karsnova, L. B.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8018–8021. (h) Partyka, D. V.; Gao, L.; Teets, T. S.; Updegraff, J. B.; Deligonu, N.; Gray, T. G. *Organometallics* **2009**, 28, 6171–6182. (i) Zhou, Y.; Lecourt, T.; Micouin, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2607–2610.

1.1.3.2.3 *As reaccións de diazocompostos catalizadas por cobre*

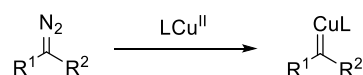
No ano 1906, Silberrad e Roy observaron, durante os seus estudos sobre a descomposición do diazoacetato de etilo, que ao mesturar este diazocomposto con cobre en pó a unha temperatura superior aos 80 °C se orixinaba unha violenta explosión, resultado da súa rápida descomposición.²⁷ Este considérase o descubrimento da descomposición dos diazocompostos por sales metálicos, mais non foi ata a década de 1960 que se observou que esta descomposición tiña lugar en disolución mediante o emprego de complexos de cobre solubles,²⁸ marcando o inicio das reaccións de diazocompostos catalizadas por cobre.²⁹ Así, descubriuse que os diazocompostos reaccionan con complexos metálicos para formar carbenos metálicos (**Esquema 7a**), os cales poden participar en reaccións de inserción X–H (X ≡ C, Si, N, O, S), ciclopropanación, cicloadición, transformacións que impliquen intermedios iluro e acoplamento cruzado catalizadas por cobre (**Esquema 7b**).

²⁷ Silberrad, O.; Roy, C. S. *J. Chem. Soc., Trans.* **1906**, 89, 179–182.

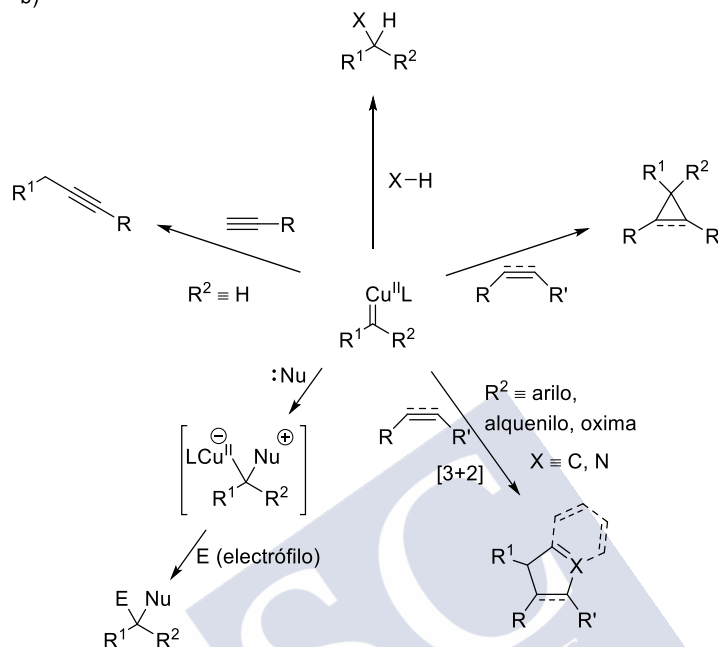
²⁸ (a) Nozaki, H.; Moriuti, S.; Yamabe, M.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 7, 59–63. (b) Moser, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 1141–1146.

²⁹ (a) Zhao, X.; Zhang, Y.; Wang, J. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 10162. (b) Xu, H.; Li, Y.-P.; Cai, Y.; Wang, G.-P.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 7697–7700. (c) Deng, C.; Liu, H.-K.; Zheng, Z.-B.; Wang, L.; Yu, X.; Zhang, W.; Tang, Y. *Org. Lett.* **2017**, 19, 5717–5719. (d) Nakayama, H.; Harada, S.; Kono, M.; Nemoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 10188–10191. (e) Zhang, Z.; Sheng, Z.; Yu, G.; Zhang, R.; Chu, W.-D.; Zhang, Y.; Wnag, J. *Nat. Chem.* **2017**, 9, 970–976. (f) Zhou, Q.; Li, S.; Zhang, Y.; Wnag, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 11, 16013–16017. (g) Brenna, S.; Ardizzioia, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 3336–3342.

a)



b)



Esquema 7. (a) Formación de carbenos de cobre a partir de diazocompuestos. (b) Reactividade dos carbenos de cobre xerados cataliticamente a partir de diazocompuestos.

1.1.3.2.4 Adición nucleófila de compostos organometálicos

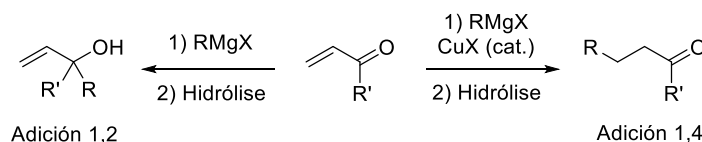
A transmetalación é un tipo de reacción organometálica que implica a transferencia de ligandos dun metal a outro. O primeiro organocobre que se illou foi o fenilcobre, preparado por Reich no ano 1923 mediante unha reacción de transmetalación entre CuI e bromuro de fenilmagnesio.³⁰ Este resultado considérase o inicio da química de organocobre.^{11a} A aplicación deste tipo de complexos en síntese orgánica foi demostrada por Gilman e Straley en 1936 coa súa pioneira investigación sobre as reaccións de adición do fenilcobre a compostos carbonílicos e a bromuro de alilo de maneira estequiométrica.³¹ Cinco anos máis tarde, Kharasch e Tawney observaron que o emprego de cantidades catalíticas de haluros de Cu(I) na reacción entre organomagnesianos e cetonas α,β -insaturadas favorecían a adición 1,4 sobre a adición 1,2 que ocorría entre estes reactivos en ausencia de cobre (**Esquema 8**),³² feito que se debe á carbofilia do Cu(I). Neste estado de oxidación, o cobre actúa como un ácido de Pearson

³⁰ Reich, R. C. *R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1923**, 177, 322–324.

³¹ Gilman, H.; Straley, J. M. *Recl. Trav. Chim. Pay-Bas* **1936**, 55, 821–834.

³² Kharasch, M. S.; Tawney, P. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 2308–2316.

brando, polo que tende a unirse a bases brandas, coma os enlaces múltiples C–C. Este descubrimento marcou o comezo do desenvolvemento das reaccións catalizadas por cobre que implican a transmetalación con cantidades estequiométricas de organometais.



Esquema 8. Adición 1,2 (en ausencia de CuX) e 1,4 (catalizada por CuX) de organomagnesianos a cetonas α,β -insaturadas.

As adicións nucleófilas catalizadas por cobre implican unha etapa de transmetalación cun composto organometálico, normalmente un organomagnesiano ou un organocinc, para formar un intermedio de tipo organocobre capaz de reaccionar cun electrófilo transferindo o grupo R, adquirido na etapa anterior, coa conseguinte rexeneración do catalizador (**Esquema 9**). Dende o seu descubrimento por Kharasch e Tawney, empregáronse varias clases de electrófilos neste tipo de reaccións, tales como haluros de alquilo e triflatos de alqueno, os cales dan lugar a reaccións de substitución nucleófila catalizadas por cobre.³³ Por outra banda, o campo máis estudado nesta química é o das adicións conxugadas e substitucións alílicas enantioselectivas catalizadas por cobre, no caso de empregar aceptores de Michael ou haluros de alilo, respectivamente,³⁴ en combinación con RMgBr ,³⁵ $\text{R-BR}'_2$,³⁶ RZrL ³⁷ e R_2Zn ,³⁸ entre outros.

³³ Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2337–2364.

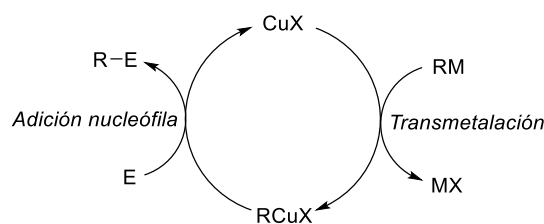
³⁴ (a) Alexakis, A.; Bäckvall, J. E.; Krause, N.; Pàmies, O.; Diéguez, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2796–2823. (b) Harutyunyan, S. R.; den Hartog, T.; Geurts, K.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2824–2852. (c) Jerphagnon, T.; Pizzuti, M. G.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1039–1075.

³⁵ (a) López, F.; Harutyunyan, S. R.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12784–12785. (b) Fañanás-Mastral, M.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13152–13153. (c) den Hartog, T.; Rudolph, A.; Maciá, B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14349–14351. (d) Bilčić, F.; Drusan, M.; Marák, J.; Šebesta, R. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 760–765. (e) Mao, B.; Fañanás-Mastral, M.; Feringa, B. L. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 286–289. (f) den Hartog, T.; Huang, Y.; Fañanás-Mastral, M.; Meuwese, A.; Rudolph, A.; Pérez, M.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 560–574.

³⁶ (a) Ito, H.; Ito, S.; Sasaki, Y.; Matsuura, K.; Sawamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14856–14857. (b) Yoshida, M.; Ohmiya, H.; Sawamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11896–11899.

³⁷ (a) You, H.; Rideau, E.; Sidera, M.; Fletcher, S. P. *Nature* **2015**, *517*, 351–355. (b) Roth, P. M. C.; Fletcher, S. P. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 912–915.

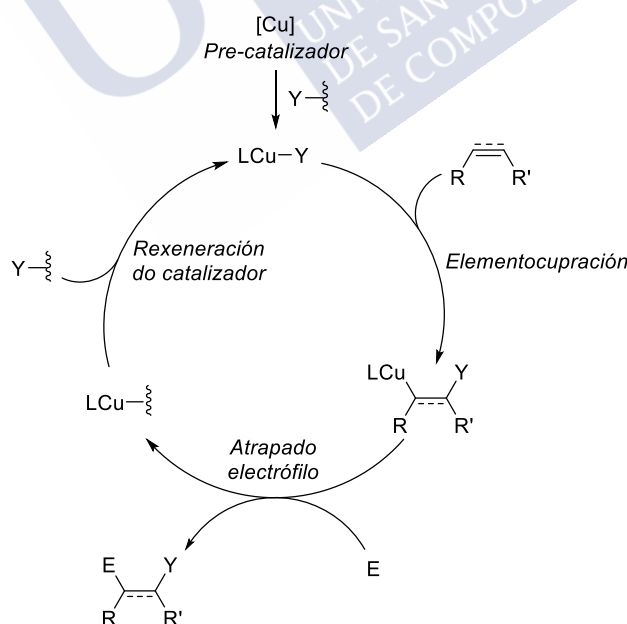
³⁸ (a) Dübner, F.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 379–381. (b) Dübner, F.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9233–9237. (c) Mizutani, H.; Degrado, S. J.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 779–781. Goldsmith, P. J.; Teat, S. J.; Woodward, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2235–2237.



Esquema 9. Ciclo catalítico xeral para as adicións nucleófilas catalizadas por cobre.

1.1.3.2.5 Elementocupración de sistemas insaturados en reaccións catalíticas

A elementocupración de sistemas insaturados é a inserción 1,2 de enlaces múltiples C–C en enlaces Cu–Y (Y = C, H, Si, B) proporcionando complexos de organocobre funcionalizados que poden ser atrapados por electrófilos. Estes organocobres poden xerarse cataliticamente e participar en reaccións de elementofuncionalización de alquenos, alquinos e alenos. Neste tipo de procesos, a especie cataliticamente activa LCu–Y adoita xerarse no medio de reacción a partir dun pre-catalizador de cobre e un precursor que transfere o elemento Y (**Esquema 10**). A continuación, a elementocupración ocorre para xerar o intermedio clave de organocobre, que é atrapado polo electrófilo E liberando o produto elementofuncionalizado e formando un complexo de cobre que reacciona de novo co precursor que contén o elemento Y rexenerando a especie activa LCu–Y.



Esquema 10. Ciclo catalítico xeral para as reaccións de elementofuncionalización de sistemas insaturados catalizada por cobre.

A carbocupración é a adición dun organocobre, xerado mediante unha reacción de transmetalación cun organometal (xeralmente RMgBr), a un enlace múltiplo C–C. A

carbocupración de sistemas insaturados foi empregada na carbofuncionalización de alquinos e alquenos cíclicos (ciclopropenos e ciclobutenos) catalizada por cobre para a síntese de alquenos e cicloalcanos funcionalizados, na maior parte dos casos, de maneira enantioselectiva mediante o uso de ligandos quirais ou ben partindo de substratos enantiomericamente enriquecidos.³⁹ Por outra banda a hidrocupración catalítica de alquenos, alquinos e alenos proporciona alcanos, alquenos e alilos funcionalizados, repectivamente, tralo atrapado electrófilo do intermedio de organocobre, o cal xorde da reacción dun benzoato ou alcóxido de cobre cun hidrosilano, que actúa como dador de hidruro.⁴⁰ Dun xeito similar, a adición de enlaces Cu–Si de alquenos, alquinos e alenos para xerar intermedios de organocobre β -sililsubstituídos cataliticamente dá lugar a unha gran variedade de produtos segundo o electrófilo empregado.⁴¹ Neste caso, o precursor máis empregado para a formación dun sililcobre é o reactivo de Suginome, que contén un enlace B–Si que experimenta unha metátese de enlaces σ cun alcóxido de cobre para formar o complexo de sililcobre cataliticamente activo. Por último, a borilcupración de sistemas insaturados, tema que se relaciona directamente co traballo desenvolvido nesta tese, será discutido en profundidade no capítulo 3.

³⁹ (a) Müller, D. S.; Marek, I. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4552–4566. (b) Roy, S. R.; Eijsberg, H.; Bruffaerts, J.; Marek, I. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 334–339. (c) Basheer, A.; Marek, I. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, doi:10.3762/bjoc.6.77. (d) Yoshikai, N.; Nakamura, E. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2339–2372. (e) Dian, L.; Marek, I. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 8415–8434. (f) Simaan, M.; Marek, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 1543–1546. (g) Simaan, M.; Marek, I. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 752–760. (h) Li, Z.; Zhang, M.; Zhang, Y.; Liu, S.; Zhao, J.; Zhang, Q. *Org. Lett.* **2019**, doi:10.1021/acs.orglett.9b01650.

⁴⁰ (a) Pirnot, M. T.; Wang, Y.-M.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 48–57. (b) Liu, R. Y.; Yang, Y.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14077–14080. (c) Jang, W. J.; Yun, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12116–12120. (d) Tan, Y.-X.; Tang, X.-Q.; Liu, P.; Kong, D.-S.; Chen, Y.-L.; Tian, P.; Lin, G.-Q. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 248–251. (e) Li, C.; Liu, R. Y.; Jesikiewicz, L. T.; Yang, Y.; Liu, P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 5062–5070. (f) Liu, R. Y.; Zhou, Y.; Yang, Y.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 2251–2256.

⁴¹ (a) Barbero, A.; Pulido, F. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 817–825. (b) Wang, P.; Yeo, X.-L.; Loh, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1254–1256. (c) Tani, Y.; Fujihara, T.; Terao, J.; Tsuji, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17706–17709. (d) Linstadt, R. T. H.; Peterson, C. A.; Lippincott, D. J.; Jette, C. I.; Lipshutz, B. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4159–4163. (e) Calderone, J. A.; Santos, W. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4154–4158. (f) Xu, Y.-H.; Wu, L.-H.; Wang, J.; Loh, T.-P. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7195–7197. (g) Rae, J.; Hu, Y. C.; Procter, D. J. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13143–13145. (h) Tani, Y.; Yamaguchi, T.; Fujihara, T.; Terao, J.; Tsuji, Y. *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 271–273. (i) García-Rubia, A.; Romero-Revilla, J. A.; Mauleón, P.; Arrayás, R. G.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6857–6865. (j) Yoshida, H.; Hayashi, Y.; Ito, Y.; Takaki, K. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 9440–9442. (l) He, Z.-T.; Tang, X.-Q.; Xie, L.-B.; Cheng, M.; Tian, P.; Lin, G.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14815–14818. (m) Pashikanti, S.; Calderone, J. A.; Nguyen, M. K.; Sibley, C. D.; Santos, W. L. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2443–2446. (n) Sakaguchi, H.; Ohashi, M.; Ogoshi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 328–332.



**2. REACCIONES EN TÁNDEM DE
CARBOARILACIÓN/CICLACIÓN DE
ALQUINILFOSFONATOS CON SALES DE DIARILIODONIO
CATALIZADAS POR SALES DE Cu(I)**



2.1 INTRODUCCIÓN

2.1.1 Fosfonatos cíclicos

2.1.1.1 Actividade biolóxica

Os heterociclos organofosforados son unha serie de compostos que contan cunha ampla variedade de aplicacións en bioloxía e medicina.⁴² Dentro deste gran grupo de compostos podemos destacar os enolfosfonatos cíclicos, os cales se caracterizan por ter un dobre enlace tetrasubstituído unido a un dos átomos de osíxeno do grupo fosforilo. Esta clase de fosfonatos son potentes inhibidores de enzimas como a β -lactamasa, a esterase pancreática do colesterol ou a acetilcolinesterasa (**Figura 1**).⁴³

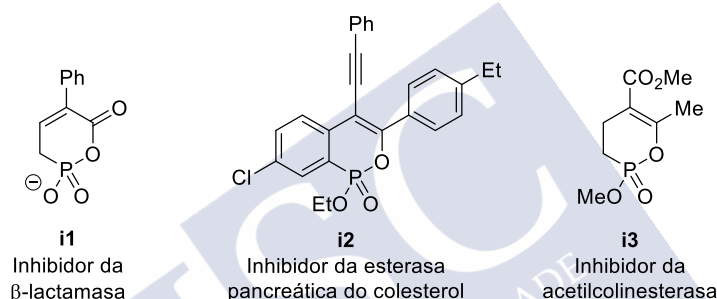


Figura 1. Exemplos de fosfonatos cíclicos con actividade biolóxica.

O principal mecanismo mediante o cal as bacterias desenvolven resistencia aos antibióticos que conteñen o núcleo β -lactama é a produción de β -lactamasas,⁴⁴ enzimas defensivas que catalizan a hidrólise das β -lactamas anulando o seu efecto antibiótico. Probase que os heterociclos organofosforados inhiben de maneira efectiva ás β -lactamasas de clase A e C,^{43a} como é o caso do fosfonato cíclico **i1**. Os fosfonatos e acilfosfonatos inhiben a acción deste tipo de enzimas mellor que outros heterociclos de estrutura similar, coma os fosfatos, debido a que a devandita inhibición ocorre mediante a acilación e fosforilación do residuo de serina do sitio activo, reaccións nas que os fosfonatos son máis reactivos.

O nivel de colesterol en sangue está asociado con múltiples enfermidades, como a enfermidade da arteria coronaria, obesidade, diabetes ou cancro, polo que o control do nivel de

⁴² (a) Quin, L. D. *A Guide to Organophosphorus Chemistry*; Wiley-Interscience: New York, 2000.

⁴³ (a) Kaur, K.; Adediran, S. A.; Lan, M. J. K.; Pratt, R. F. *Biochemistry* **2003**, *42*, 1529–1536. (b) Li, B.; Zhou, B.; Lu, H.; Ma, L.; Peng, A. Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1955–1963. (c) Dutta, S.; Malla, R. K.; Bandyopadhyay, S.; Spilling, C. D.; Dupureur, C. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2265–2274.

⁴⁴ Medeiros, A. A. *Clin. Infect. Dis.* **1997**, *24* (Suppl. 1), S19–S45.

colesterol é de vital importancia para prevelas. A esterasa pancreática do colesterol foi estudada extensivamente como posible diana para controlar o colesterol en sangue, xa que se demostrou que esta enzima é imprescindible para a hidrólise dos ésteres de colesterol incorporado na dieta,⁴⁵ así como para o transporte dos ácidos graxos libres aos enterocitos (células intestinais encargadas de absorber os nutrientes dixeridos),⁴⁶ probando que a súa ausencia diminúe a absorción de colesterol. Estudouse que as fosfaisocumarinas inhiben a acción da esterasa pancreática do colesterol,^{43b} sendo potenciais medicamentos para regular os niveis de colesterol en sangue.

A acetilcolinesterasa é unha enzima que cataliza a hidrólise do neurotransmisor acetilcolina, polo que xoga un papel importante na memoria e na enfermidade de Alzheimer. A perda de memoria en pacientes con dita enfermidade vese agravada pola diminución dos niveis de acetilcolina, de xeito que se demostrou que a inhibición da acetilcolinesterasa é un tratamento efectivo en fases temperás da doenza. Os compostos organofosforados son inhibidores desta enzima, especialmente os enolfosfonatos cíclicos coma **i3** (**Figura 1**), o cal amosou unha das mellores concentracións inhibitorias máximas para acetilcolinesterasa.^{43c}

2.1.1.2 Métodos de síntese

Debido á relevancia dos fosfonatos cíclicos é importante desenvolver metodoloxías sintéticas que permitan o acceso a estes núcleos dunha maneira directa e eficiente. Até o de agora, a maior parte dos métodos existentes efectúan múltiples etapas que implican a halociclación de alquínilfosfonatos de mono ou dialquilo, xa sexa mediada por halonio⁴⁷ ou por cobre⁴⁸ en cantidades estequiométricas, a ciclación de alquínilfosfonatos catalizada por cobre⁴⁹ ou o acoplamento oxidante de monoésteres de ácido fosfónico e alquinos.⁵⁰

⁴⁵ (a) Hui, D. Y. *Biochim. Biophys. Acta.* **1996**, *1303*, 1–14. (b) Nowels, P. N.; Carter, C. P.; Hui, D. Y. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 7196–7202. (c) Weng, W.; Li, L.; van Bennekum, A. M.; Potter, S. H.; Harrison, E. H.; Blaner, W. S.; Breslow, J. L.; Fischer, E. A. *Biochemistry* **1999**, *38*, 4143–4149.

⁴⁶ (a) Lopez-Candales, A.; Bosner, M. S.; Spilburg, C. A.; Lange, L. G. *Biochemistry* **1993**, *32*, 12085–12089. (b) Myers-Payne, S. C.; Hui, S. Y.; Brockman, H. L.; Schroeder, F. *Biochemistry* **1995**, *34*, 3942–3947.

⁴⁷ (a) Peng, A.-Y.; Ding, Y.-X. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1119–1121. (b) Peng, A.-Y.; Ding, Y.-X. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10303–10308. (c) André, V.; Robin, S.; Rousseau, G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5059–5062. (d) Huang, J.; Wang, H.; Peng, A.-Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 8126–8132.

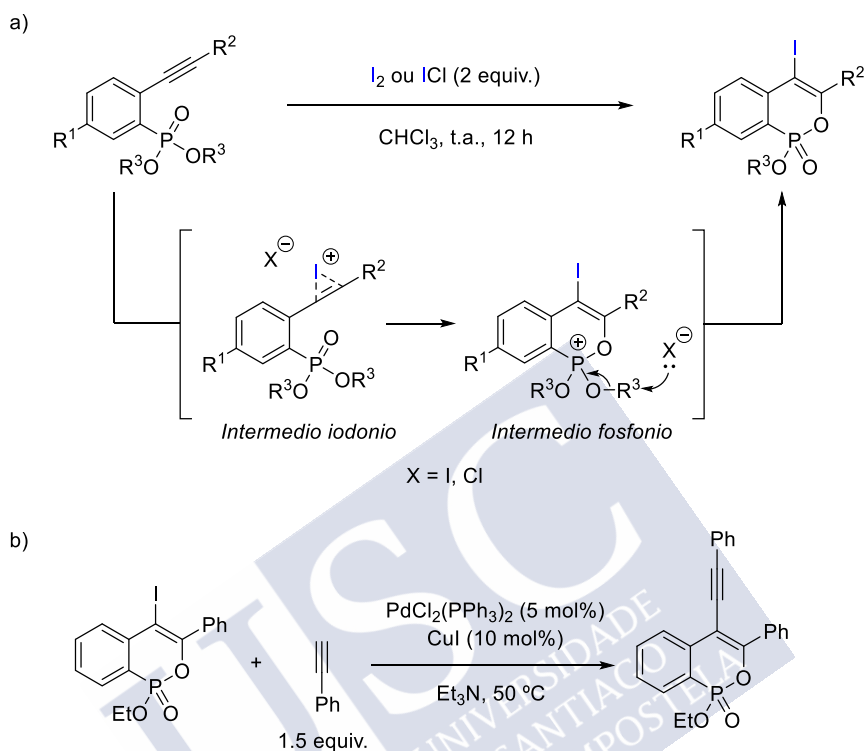
⁴⁸ Peng, A.-Y.; Hao, F.; Li, B.; Wang, Z.; Du, Y. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9012–9015.

⁴⁹ Peng, A.-Y.; Ding, Y.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15006–15007.

⁵⁰ (a) Unoh, Y.; Hashimoto, Y.; Takeda, D.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3258–3261. (b) Seo, J.; Park, Y.; Jeon, I.; Ryu, T.; Park, S.; Lee, P. H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3358–3361. (c) Park, Y.; Seo, J.; Park, S.; Yoo, E. J.; Lee, P. H. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16461–16468. (d) Park, Y.; Jeon, I.; Shin, S.; Min, J.; Lee, P. H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10209–10220.

2.1.1.2.1 Halociclación de alquínifosfonatos mediada por halonio

O primeiro exemplo de halociclación de fosfonatos sobre triplos enlaces foi descuberto por Peng e Ding no ano 2004.^{47a} Trátase da iodociclación de alquínifosfonatos aromáticos, mediada por I₂ ou ICl, para formar 4-iodofosfaisocumarinas (**Esquema 11**).

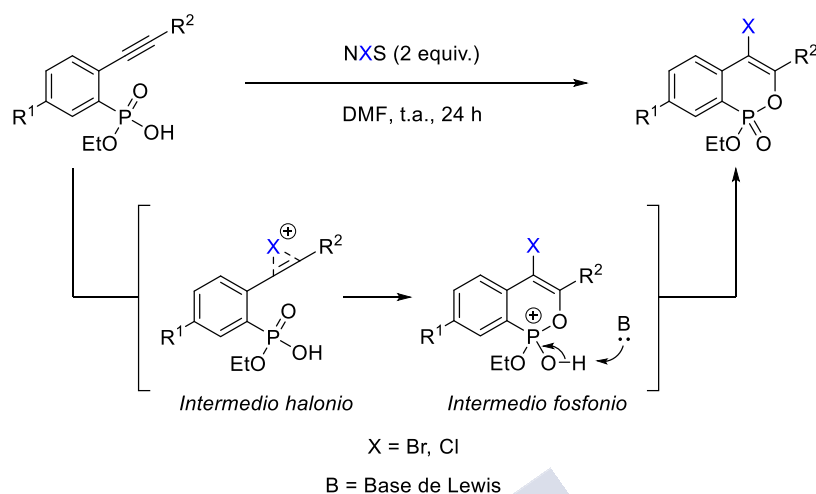


Esquema 11. a) Síntese de 4-iodofosfaisocumarinas por iodociclación de alquínifosfonatos. b) Derivatización do produto mediante acoplamento de Sonogashira.

A reacción transcorre a través dun ataque nucleófilo intramolecular do grupo fosforilo ao triplo enlace, previamente activado por coordinación a I⁺ (intermedio iodonio), para formar un intermedio fosfonio que evoluciona ao correspondente fosfonato mediante a eliminación dun dos grupos alquilo (**Esquema 11a**). Porén, as 4-iodofosfaisocumarinas formadas neste proceso precisan dunha derivatización posterior se se desexa sintetizar un composto cunha posible actividade biolóxica, como por exemplo o acoplamento de Sonogashira que levaron a cabo os autores deste traballo para formar 4-alquínifosfaisocumarinas (**Esquema 11b**).

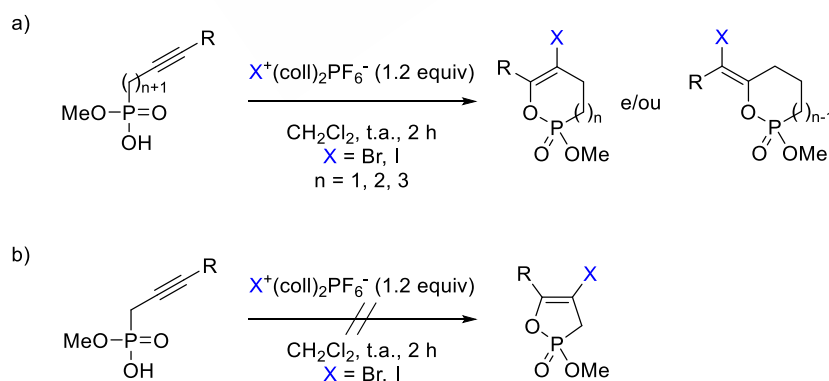
Por outra banda, a formación de 4-bromo e 4-clorofosfaisocumarinas mediante halociclación de alquínifosfonatos de dialquilo, empregando *N*-clorosuccinimida (NCS) ou *N*-bromosuccinimida (NBS), non é posible debido, probablemente, á estabilidade do correspondente intermedio halonio, que decrece na orde I > Br > Cl.^{47b} Os autores resolveron este problema empregando monoésteres de ácido fosfónico como substancias de partida. O grupo

fosforilo dos monoésteres de ácido fosfónico é máis nucleófilo que o dos correspondentes diésteres, favorecendo o atrapado nucleófilo do intermedio halonio (**Esquema 12**).



Esquema 12. Halociclación de alquínifosfonatos de monoalquilo con N-halosuccinimidas (NXS).

Posteriormente, Rousseau *et al.* desenvolveron a halociclación de alquínifosfonatos de monoalquilo alifáticos empregando hexafluorofosfatos de halo(bis-colidina) (**Esquema 13**).^{47c} Neste caso, o proceso de halociclación conduce a aneis de 6, 7 e 8 membros con dobres enlaces endo- ou exocíclicos, dependendo do substrato de partida (**Esquema 13a**). Nos casos en que o alquínifosfonato de partida o permita, obsérvanse mesturas de ámbalas dúas ciclacións: *endo* e *exo*. Con esta metodoloxía non é posible sintetizar enolfosfonatos cíclicos de 4 e 5 membros, feito que os autores atribúen á inestabilidade destes produtos (**Esquema 13b**).

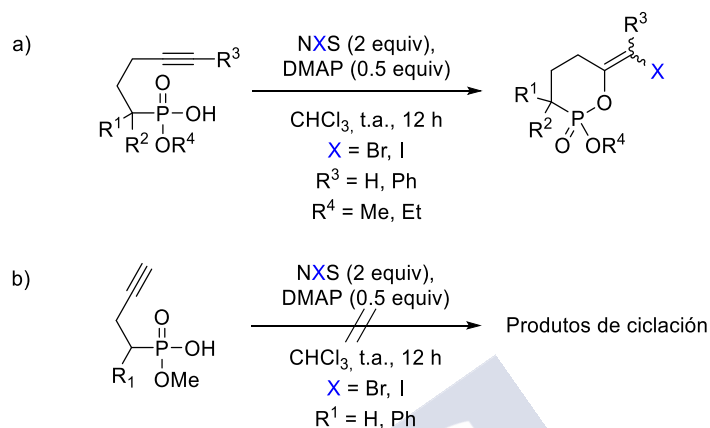


Esquema 13. a) Halociclación endo e exo de alquínifosfonatos de monoalquilo alifáticos con sales de halo(bis-colidina). b) Intento de halociclación 5-endo. Non se observa o enolfosfonato cíclico de 5 membros.

Xa no ano 2014, Peng e colaboradores investigaron a halociclación 6-*exo*, empregando N-halosuccinimidas, de alquínifosfonatos alifáticos substituídos na posición α ao átomo de P (**Esquema 14**).^{47e} A reacción conduciu aos enolfosfonatos cíclicos correspondentes, tanto con

Reaccións en Tándem de Carboarilación/Ciclación de Alquínifosfonatos con Sales de Diariliodonio Catalizadas por Sales de Cu(I)

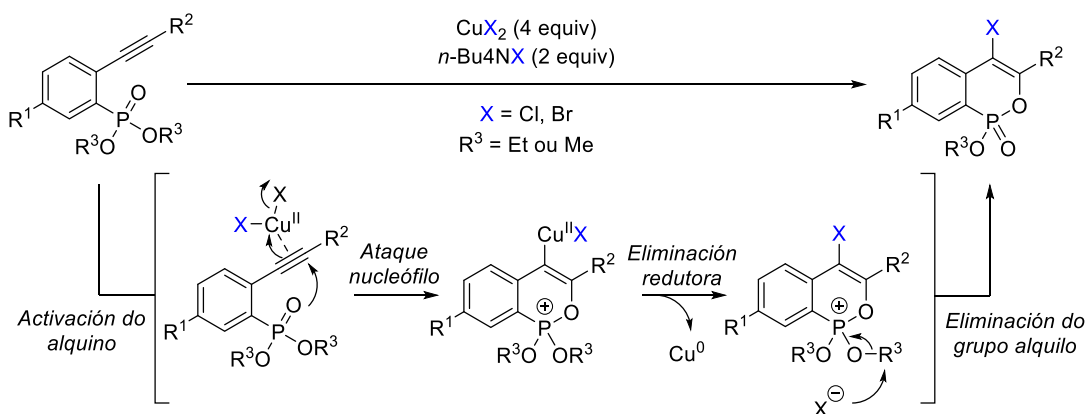
alquinos terminais como internos, mais en todos os casos se obtiveron mesturas de estereoisómeros *E/Z*. Porén, non se observaron produtos de ciclación cando se empregaron 3-butinilfosfonatos como substancias de partida (**Esquema 14b**), demostrando que a lonxitude da cadea entre o alquino e o grupo fosfonilo xoga un papel importante nesta reacción.



Esquema 14. a) Halociclación 6-exo de alquínifosfonatos de monoalquilo alifáticos promovida por N-halosuccinimidas. b) Intento de ciclación de 3-butinilfosfonatos.

2.1.1.2.2 Halociclación de alquínifosfonatos mediada por cobre

En todas as metodoloxías de halociclación de alquínifosfonatos comentadas no apartado 2.1.1.2.1, agás na iodociclación, é necesario o uso de monoésteres de ácido fosfónico. Estes fosfonatos de monoalquilo prepáranse a partir dos correspondentes derivados de dialquilo, polo que esta solución engade unha etapa a maiores na síntese de enolfosfonatos cíclicos. O grupo de Peng desenvolveu unha reacción de halociclación de alquínifosfonatos de dialquilo aromáticos, mediada por sales de Cu(II) en cantidades sobre-estequiométricas, para a síntese de 4-halofosfaisocumarinas (**Esquema 15**).⁴⁸



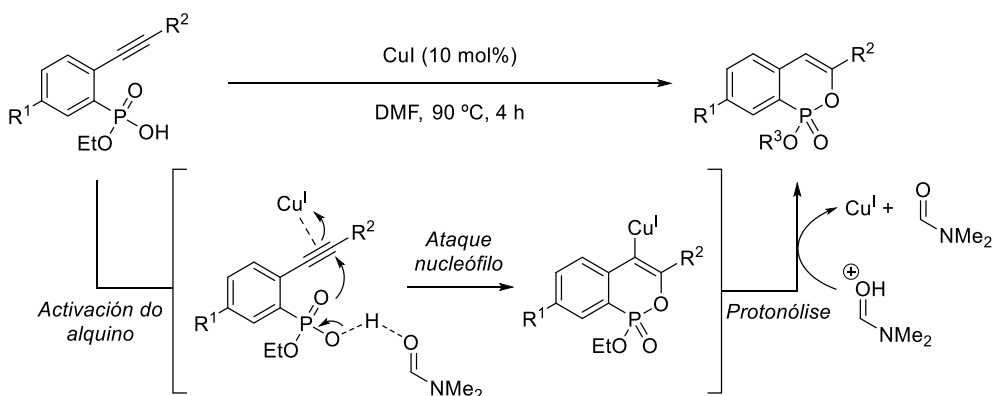
Esquema 15. Halociclación de alquinilfosfonatos aromáticos mediada por CuX_2 .

A coordinación π do triplo enlace ao sal de Cu(II) activa o alquino para o posterior ataque nucleófilo do grupo fosforilo. O complexo de alquencilobre resultante experimenta unha eliminación redutora para formar Cu(0) e máis o precursor fosfonio da 4-halofosfaisocumarina, o cal evoluciona ao produto final mediante a eliminación do grupo alquilo polo anión X^- . A formación de Cu(0) trala eliminación redutora fai que o proceso non poida ser catalítico en cobre, sendo necesario o emprego de cantidades sobre-estequiométricas de CuX_2 .

2.1.1.2.3 Ciclación de alquinilfosfonatos catalizada por Cu(I)

Peng e Ding desenvolveron un método para a síntese de enolfosfonatos cíclicos empregando un sal de cobre en cantidades catalíticas (**Esquema 16**), mais, neste caso, os enolfosfonatos obtidos son trisubstituídos, sendo de maior interese os tetrasubstituídos debido ás súas aplicacións en bioloxía e medicina. Amais disto, é preciso empregar monoésteres de ácido fosfónico como substancias de partida, engadindo, coma no caso das halociclacións, unha etapa máis na síntese dos produtos finais.

Reaccións en Tándem de Carboarilación/Ciclación de Alquiniolfosfonatos con Sales de Diariliodonio Catalizadas por Sales de Cu(I)

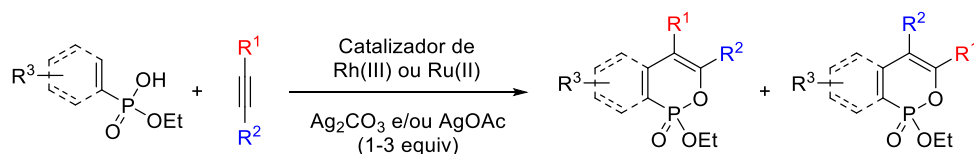


Esquema 16. Síntese de fosfaisocumarinas catalizada por CuI.

Os autores propoñen un mecanismo que comeza coa coordinación π do triplo enlace ao Cu(I), activándoo para un posterior ataque nucleófilo. Por outro lado, a nucleofilia do fosfonato vese incrementada debido á ponte de hidróxeno que se forma entre grupo OH do ácido fosfónico e o grupo carbonilo da DMF. O ataque nucleófilo *endo* do grupo fosfonilo ao alquino dá lugar a un complexo de alquenilcobre que, trala súa protonólise, proporciona o enolfosfonato cíclico trisubstituído.

2.1.1.2.4 Activación C–H catalizada por metais

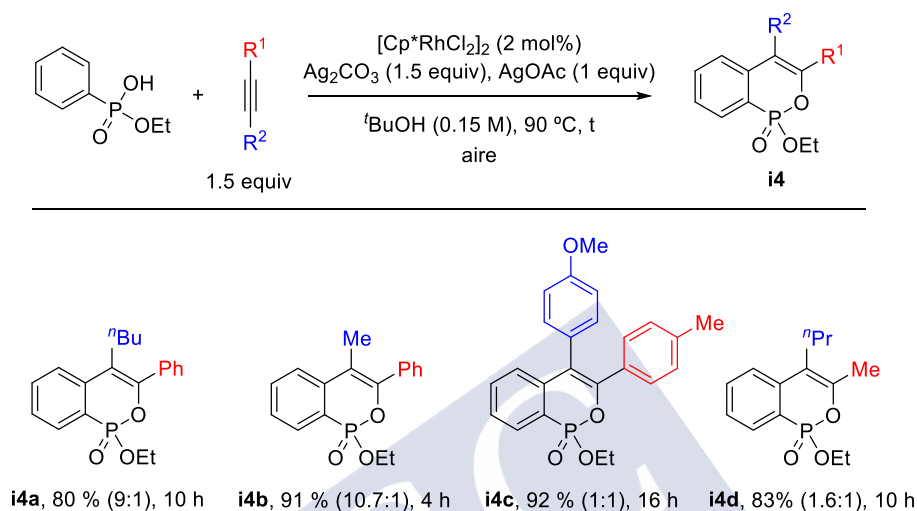
Por último, este tipo de fosfonatos cíclicos tamén foron sintetizados mediante acoplamento oxidante, que implica a activación de enlaces C–H catalizada por complexos de Rh e Ru, entre monoésteres de ácido fosfónico e alquinos (**Esquema 17**).⁵⁰ Estas reaccións son máis eficientes dende o punto de vista da economía atómica. Porén, requiren o uso de cantidades sobre-estequiométricas de sales de prata como oxidantes, ademais de estar limitadas a substratos aromáticos e vinílicos.



Esquema 17. Síntese de fosfaisocumarinas e 2-pironas fosforadas mediante acoplamento oxidante catalizado por metais.

A diferenza das metodoloxías comentadas até o de agora, estas reaccións teñen a vantaxe de que son procesos intermoleculares, o que trae consigo a desvantaxe de dar lugar a mesturas de rexioisómeros cando se empregan alquinos asimétricos. No **Esquema 18** amósase o estudo de rexioselectividade na síntese de fosfaisocumarinas mediante activación C–H

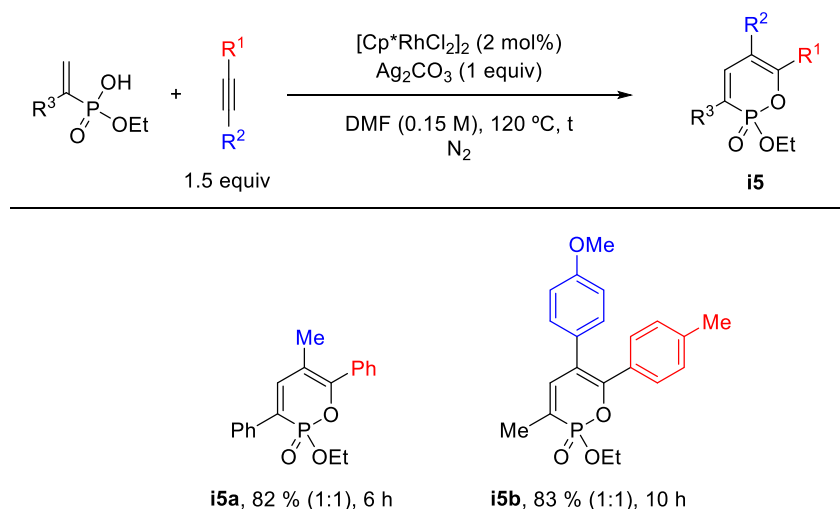
catalizada por Ru.^{50c} Os autores observan que a rexioselectividade é boa cando se empregan alquinos con substituíntes R^1 e R^2 aromático e alifático, respectivamente, obtendo os compostos **i4a** e **i4b** como isómeros maioritarios. No entanto, cando ámbolos dous substituíntes do alquino son aromáticos ou alifáticos as rexioselectividades son pobres ou nulas, cunha relación rexioisomérica 1:1 no caso da fosfaisocumarina **i4c** e 1.6:1 no caso de **i4d**.



Esquema 18. Ciclación mediante activación C–H catalizada por Rh do monoéster fenilfosfónico de etilo con alquinos asimétricos. Os números entre paréntese indican a relación rexioisomérica.

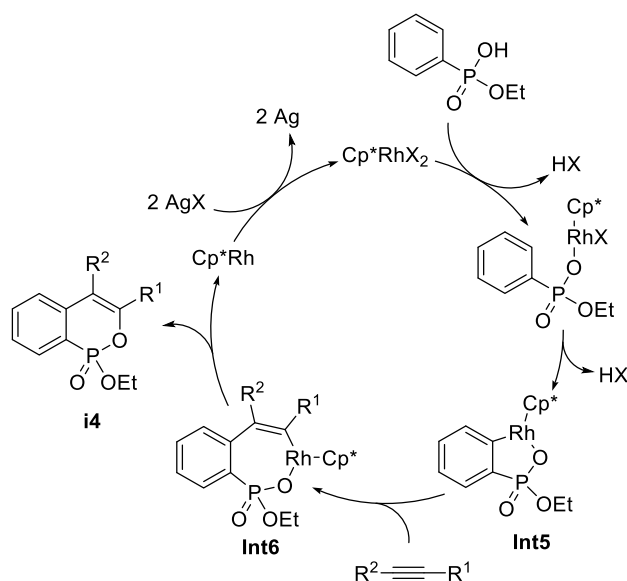
Por outra banda, neste mesmo traballo observouse que a rexioselectividade é nula cando se fan reaccionar monoésteres alquenilfosfónicos con alquinos asimétricos (**Esquema 19**). Así, os autores observaron mesturas equimolares de rexioisómeros na síntese das 2-pironas fosforadas **i5a** e **i5b**.

Reaccións en Tándem de Carboarilación/Ciclación de Alquiniolfosfonatos con Sales de
Diariliodonio Catalizadas por Sales de Cu(I)



Esquema 19. Ciclación mediante activación C–H catalizada por Rh de monoésteres etenilfosfónicos de etilo con alquinos asimétricos. Os números entre paréntese indican a relación rexioisomérica.

Nos catro traballos levados a cabo polos grupos de Miura^{50a} e Lee^{50b-c} sobre a síntese de enolfosfonatos cíclicos mediante activación C–H catalizada por Rh(III) ou Ru(II) se propón un mecanismo similar para a devandita transformación. No **Esquema 20** represéntase o ciclo catalítico no caso de empregar un catalizador de Rh(III). A coordinación inicial do monoéster fosfónico á especie catalítica activa Cp*RhX₂ e a posterior activación C–H xeran o rodaciclo de 5 membros **Int5**. Este intermedio experimenta unha inserción 1,2 do alquino para formar o complexo **Int6**, o cal evoluciona mediante unha eliminación redutora C–O librando o produto **i4**. A especie de Rh(I) resultante oxídase en presenza de Ag(I) rexenerando o catalizador de Rh(III).



Esquema 20. Mecanismo proposto para o acoplamento oxidante entre monoésteres de ácido fosfónico e alquinos mediante activación C–H catalizada por Rh.

2.1.2 Sales de diariliodonio

Os sales de diariliodonio son compostos de iodo hipervalente, é dicir, o átomo de iodo que conteñen atópase nun estado de oxidación elevado (+3). Os derivados de I(III) están sendo amplamente usados en síntese orgánica debido a que son oxidantes suaves, non tóxicos, de fácil preparación e estables, tanto ao aire como á humidade.⁵¹ Estas características convértenos en alternativas ideais aos oxidantes baseados en metais pesados, máis caros e tóxicos. Os reactivos de I(III) que conteñen dous ligandos carbono son empregados en procesos similares ás reaccións mediadas por metais, razón pola cal se viu incrementado o seu interese nos últimos anos. Os compostos de I(III) máis coñecidos desta clase son os sales de diariliodonio. Grazas á deficiencia electrónica do centro de iodo e á gran capacidade dos iodoarenos como grupos saíntes, estas especies son excelentes axentes arilantes, podendo reaccionar cunha gran variedade de nucleófilos.

2.1.2.1 Estrutura e propiedades

Os sales de diariliodonio foron sintetizados por primeira vez por Meyer e Hartmann no ano 1894.⁵² Se ben é certo que comunmente se chaman sales, esta denominación non é de todo correcta, pois, mediante experimentos de raios-X, demostrouse que estes compostos teñen unha

⁵¹ (a) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299–5358. (b) Merritt, E. A.; Olofsson, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9052–9070. (c) Aradi, K.; Tóth, B. L.; Tolnai, G. L.; Novák, Z. *Synlett* **2016**, *27*, 1456–1485.

⁵² Hartmann, C.; Meyer, V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 426–432.

estruturas en forma de T, na cal os dous grupos arilo, así como o ligando X (Cl, Br, I, OTf...), están unidos covalentemente ao átomo de iodo (**Figura 2b**).⁵³ En xeral, estas especies de I(III) reteñen esta estrutura en disolución, aínda que, dependendo da natureza do ligando X, poden estar en equilibrio con outras estruturas nas que o disolvente pode participar. Neste tipo de compostos, emprégase un orbital 5p esencialmente puro no enlace linear C_{Ar}–I–X. Este é un enlace hipervalente de 3-centros e 4-electróns (enlace 3c – 4e) con dous electróns provenientes do orbital dobremente ocupado 5p do iodo e un electrón proveniente de cada un dos ligandos C_{Ar} e X. Deste xeito, xorden tres orbitais moleculares de natureza enlazante, non enlazante e antienlazante, en orde crecente de enerxía, dos cales os orbitais enlazante e non enlazante están ocupados por eses catro electróns (**Figura 2c**). Existe unha carga parcial positiva sobre o átomo de iodo mentres que os ligandos apicais teñen carga parcial negativa. Isto débese a que o orbital molecular non enlazante ocupado ten un nodo no átomo central de iodo.

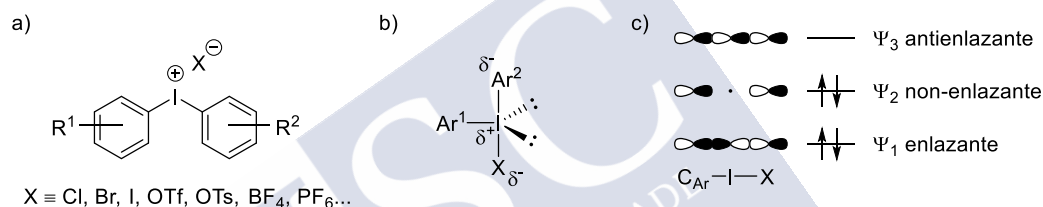
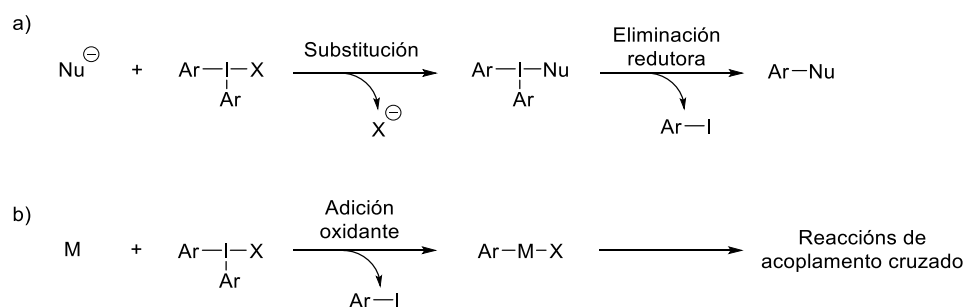


Figura 2. a) Estrutura xeral dos sales de diariliodonio. b) Estrutura en forma de T determinada por cristalografía de raios-X. c) Orbitais moleculares no enlace hipervalente 3c–4e.

A carga parcial positiva sobre o átomo de iodo dálles, aos sales de diariliodonio, un forte carácter electrófilo, responsable da súa excelente reactividade. Así, reaccionan con diversos nucleófilos (Nu) a través dunha substitución inicial de Nu polo ligando X. Deseguido, unha eliminación redutora conduce ao produto final Nu–Ar e máis ao iodoareno Ar–I (**Esquema 21a**). En reaccións catalizadas por metais, os sales de diariliodonio actúan como versións máis reactivas dos iodoarenos, transferindo o grupo arilo, xunto co ligando X, ao centro metálico por adición oxidante (**Esquema 21b**). O complexo arilmetal así formado, pode tomar parte no ciclo catalítico dun acoplamento cruzado.

⁵³ Oichai, M. *Top. Curr. Chem.* **2003**, 224, 5–68.



Esquema 21. Reactividade xeral dos sales de diariliodonio en a) reaccións con nucleófilo e b) reaccións catalizadas por metais.

2.1.2.2 Os sales de diariliodonio na catálise de cobre

En 1956, o grupo de Beringer descubriu que os sales de cobre aceleran enormemente a descomposición dos haluros de diariliodonio en auga.⁵⁴ Observaron que, nunha disolución acuosa de cloruro de difeniliodonio a refluxo, o 90% dos ións difeniliodonio reaccionaban con ións cloruro para dar clorobenceno e iodobenceno, mentres que o 10% restante reaccionaba coa auga para dar fenol e iodobenceno. Unha meticulosa purificación da auga e do cloruro de difeniliodonio causou velocidades de reacción máis baixas, pero aínda non reproducibles. Esta observación levou aos autores a estudar a actividade catalítica de sales metálicos na descomposición deste composto de I(III), amosando que o proceso está fortemente catalizado por sales de cobre. A ausencia de benceno e bifenilo como produtos da reacción suxire que a catálise de cobre non procede mediante un mecanismo que implique radicais fenilo.

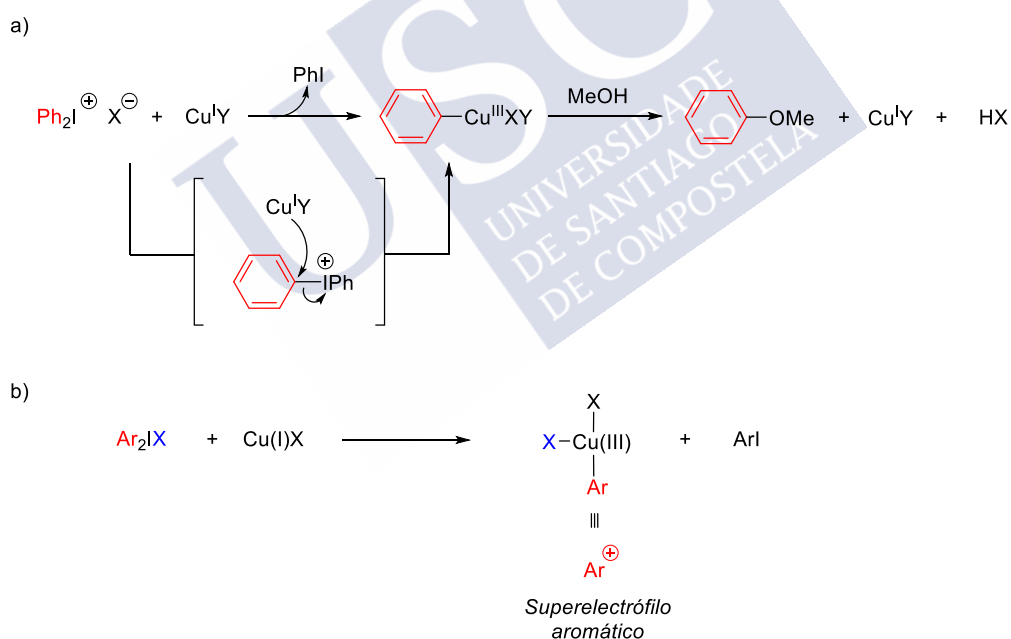
Máis tarde, Roberts *et al* estudaron a hidrólise de sales de diariliodonio asimétricas con anións pouco nucleófilos,⁵⁵ coma o fluoruro, o tosilato ou o trifluoroacetato, observando, principalmente, fenois e iodoarenos como produtos de reacción. Demostraron que os sales de Cu(I) e Cu(II) catalizan de xeito moi eficiente esta reacción de hidrólise, mais dita catálise non afecta a distribución de produtos. Pese a que os sales de Cu(II) catalizan a hidrólise dos sales de diariliodonio, non actúan como catalizadores por si mesmos, senón que se reducen in situ a Cu(I) volvéndose cataliticamente activos. Este feito demostrouse inhibindo a catálise de cobre con cuproína (2,2'-biquinolina), un ligando bidentado que se coordina selectivamente a Cu(I), formando un complexo purpúreo de fórmula $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{cuproína})_2$.⁵⁶

⁵⁴ Beringer, F. M.; Geering, E. J.; Kuntz, I.; Mausner, M. *J. Phys. Chem.* **1956**, *60*, 141–150.

⁵⁵ Caseiro, M. C.; Glusker, D. L.; Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 336–342.

⁵⁶ (a) Breckenridge, J. G.; Lewis, R. W.; Quick, L. A. *Can. J. Res.* **1939**, *17b*, 258–265. (b) Hoste, J. *Anal. Chim. Acta* **1950**, *4*, 23–37.

En 1983, Lockhart investigou en profundidade o mecanismo da descomposición dos sales de diariliodonio catalizada por cobre en disolventes nucleófilos (MeOH) e non nucleófilos (CH_2Cl_2).⁵⁷ Para isto, comparou a devandita reacción coa descomposición dos sales de arenodiazonio catalizada por cobre. O tetrafluoroborato de bencenodiazonio reacciona cun sal de Cu(I) en metanol para dar benceno como produto maioritario, un resultado consistente cunha reacción mediada por un radical fenilo.⁵⁸ Pola contra, a reacción do hexafluoroarseniato de difeniliodonio nas mesmas condicións deu lugar a anisol como produto maioritario. Baseándose nos seus resultados, o autor propuxo un mecanismo no cal o sal de Cu(I) experimenta unha adición oxidante do difeniliodonio para formar un complexo de fenil-Cu(III) altamente reactivo, que reacciona co MeOH para formar anisol, rexenerando o catalizador de Cu(I) (**Esquema 22a**). A reacción do complexo de fenil-Cu(III) co MeOH pode ocorrer a través dun ataque nucleófilo do MeOH ao fenilo coordinado ou por coordinación do disolvente ao Cu seguida dunha eliminación redutora C–O, mais as observacións de Lockhart non permiten discernir entre un mecanismo ou outro.



Esquema 22. a) Mecanismo proposto por Lockhart para a descomposición dos sales de diariliodonio en metanol. b) Reactividade xeral dos sales de diariliodonio con complexos de Cu(I).

Baseándose nos traballos pioneiros de Beringer, Roberts e Lockhart, dos cales se conclúe que os sales de diariliodonio reaccionan con complexos de Cu(I) para formar especies de aril-Cu(III), que se comportan como superelectrófilos aromáticos (**Esquema 22b**), estas

⁵⁷ Lockhart, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1940–1946.

⁵⁸ Zollinger, H. *Acc. Chem. Res.* **1973**, *6*, 335–341.

especies de I(III) foron amplamente usadas na arilación, catalizada por cobre, dunha gran variedade de nucleófilos.⁵⁹

2.1.2.2.1 Arilación de nucleófilos carbonados

A arilación de nucleófilos carbonados catalizada por cobre é, probablemente, a área que experimentou un maior crecemento neste eido nos últimos. Así, o grupo de Gaunt empregou, por primeira vez, sales de diariliodonio na arilación selectiva de indois nas posicións 2 e 3 catalizada por cobre (**Esquema 23a**).⁶⁰ Neste proceso, é necesario o uso de di-*terc*-butilpiridina (dtbpy) como base para evitar a dimerización de indois catalizada por ácido que podería competir coa arilación.⁶¹ Os autores deseñaron unha estratexia baseada no uso de sales de diariliodonio asimétricas, nas cales o grupo 2,4,6-triisopropilfenilo non se transfire debido ao elevado impedimento estérico. O mecanismo proposto polo autores para esta transformación comeza coa redución *in situ* catalizador de Cu(II) a Cu(I) polo indol (**Esquema 23b**). A adición oxidante do sal de diariliodonio ao Cu(I) xera a especie altamente electrófila de aril-Cu(III) **Int7**, o cal ataca a posición C3 do indol para dar **Int8**. Deseguido, a rearomatización de **Int8** mediante a rotura do enlace C–H conduce a **Int9**, que experimenta unha eliminación redutora liberando o produto final e rexenerando o catalizador de Cu(I). No caso de que o substituínte R¹ sexa acetilo, obsérvase o produto de arilación da posición C2 do indol. A explicación que dan os autores a este feito é que a especie de aril-Cu(III) **Int7** ataca inicialmente a posición C3 do indol e, posteriormente, ocorre unha migración do enlace C–Cu a C2 asistida polo carbonilo do grupo acetilo, seguida dunha rearomatización para formar o intermedio metalado en C2 (**Esquema 23c**).

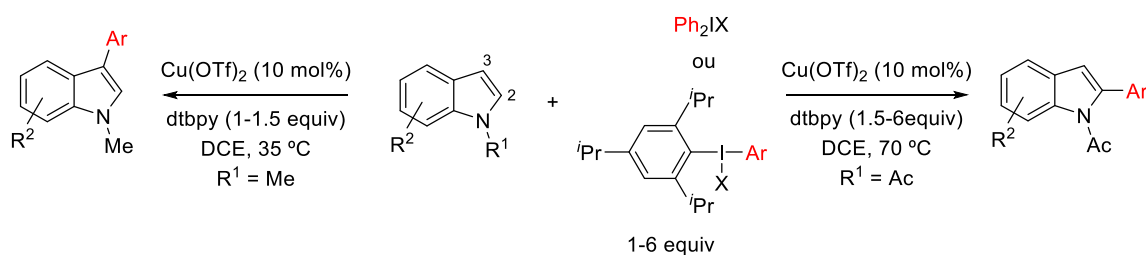
⁵⁹ Fañanás-Mastral, M. *Synthesis* **2017**, 49, 1905–1930.

⁶⁰ Phipps, R. J.; Grimster, N. P.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8172–8174.

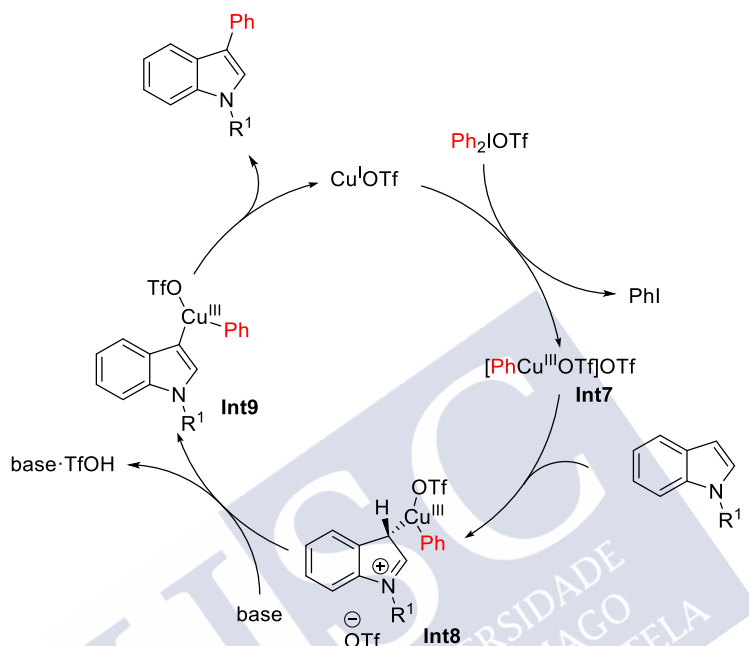
⁶¹ Smith, G. F. The Acid-Catalyzed Polymerization of Pyrroles and Indoles. En *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Department of Chemistry, The University, Manchester, England, 1963; Vol. 2, pp 287–309.

Reacciones en Tándem de Carboarilación/Ciclación de Alquiniolfosfonatos con Sales de Diariliodonio Catalizadas por Sales de Cu(I)

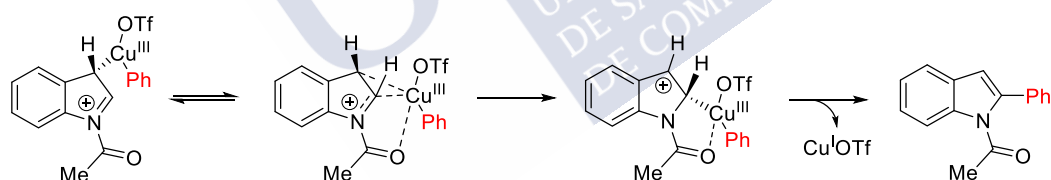
a)



b)



c)

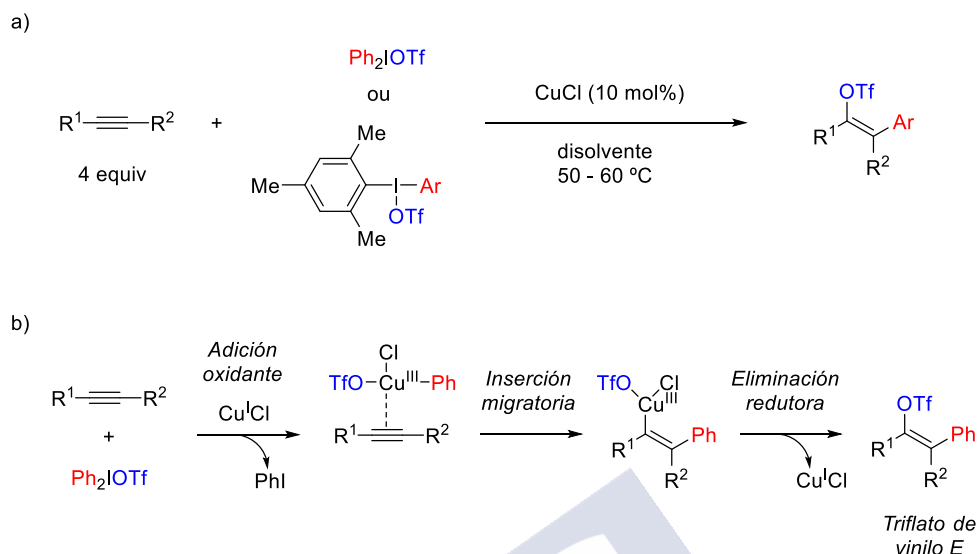


Esquema 23. a) Arilación selectiva de indois catalizada por cobre con sales de diariliodonio. b) Mecanismo propuesto para a arilación de indois catalizada por cobre. c) Migración de C3 a C2 do enlace C–Cu proposta.

Por outro lado, o mesmo grupo de investigación descubriu que as especies de aril- Cu^{III} poden activar alquinos, formando un intermedio reactivo que pode ser atrapado por un nucleófilo presente no medio.⁵⁹ Deste xeito, publicaron, no ano 2013, a carbotriflación de alquinos catalizada por cobre con sales de diaril e aril(vinil)iodonio para formar triflatos de vinilo tetrasubstituídos (**Esquema 24a**).⁶² Os autores propoñen que a especie de aril- Cu^{III} , xerada pola reacción entre o triflato de diariliodonio e o sal de Cu^{I} , interacciona co alquino facilitando a inserción do enlace triplo no enlace $\text{Cu}-\text{Ar}$ (**Esquema 24b**). O vinil-

⁶² Suero, M. G.; Bayle, E. D.; Collins, B. S. L.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5332–5335.

Cu(III) resultante experimentaría unha eliminación redutora de triflato que daría lugar ao triflato de vinilo rexenerando o catalizador de Cu(I).

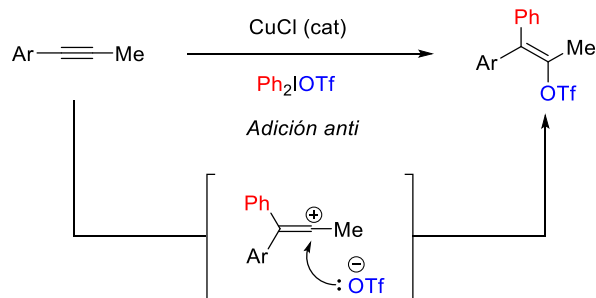


Esquema 24. a) Síntese de triflatos de vinilo por carbotriflación de alquinos catalizada por cobre. b) Proposta mecanística.

No mesmo ano, o grupo de Gaunt publicou a carboarilación de alquinos catalizada por cobre con sales de diariliodonio.⁶³ Este traballo realizouse a partir dunha observación feita mentres se desenvolvía a carbotriflación de alquinos. A devandita reacción transcorre con selectividade *sin* cando se empregan alquinos con dous substituíntes alquilo, feito que se explica mediante a formación dun complexo metal-alquino, a partir do cal transcorre a inserción migratoria para dar un vinilcobre *Z* (**Esquema 24b**). Emporiso, cando nas mesmas condicións se parte de alquinos cun substituínte alquilo e outro arilo, obsérvanse triflatos de vinilo con xeometría *E*, procedentes dunha adición *anti* (**Esquema 25**). Os autores razoan que esta selectividade é debida á formación dun carbocatión vinílico, o cal é atrapado polo triflato presente no medio de reacción. O grupo arilo estabiliza o carbocatión formado, mentres que se ámbolos dous substituíntes son alquilo, o antedito catión non sería o suficientemente estable.

⁶³ Walkinshaw, A. J.; Xu, W.; Suero, M. G.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12532–12535.

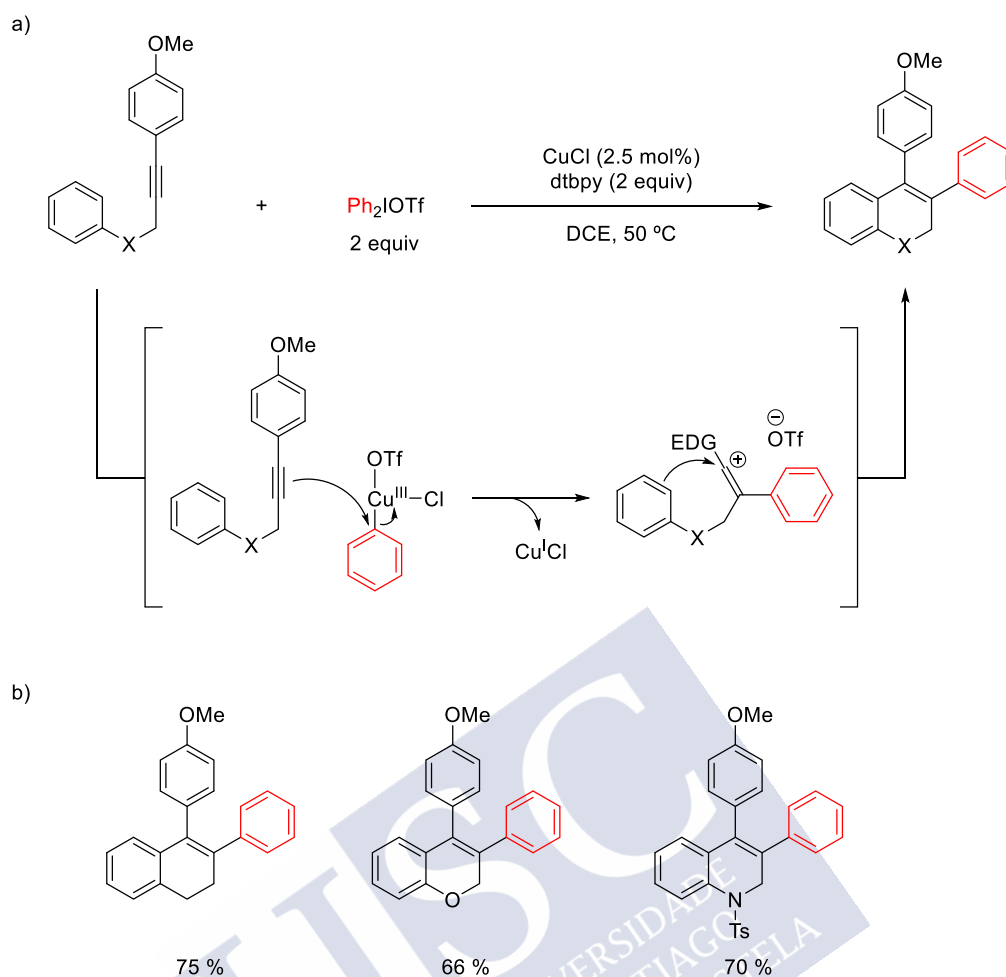
Reaccións en Tándem de Carboarilación/Ciclación de Alquinilfosfonatos con Sales de
Diariliodonio Catalizadas por Sales de Cu(I)



Esquema 25. Oxiarilación anti de alquinos catalizada por cobre con sales de diariliodonio.

Tendo en conta este razoamento, demostraron que un carbocatión vinílico, así formado, podía ser atrapado por un nucleófilo aromático de forma intramolecular mediante unha reacción de Friedel-Crafts (**Esquema 26a**). Deste xeito, sintetizaron unha variedade de dihidronaftalenos que conteñen un dobre enlace tetrasubstituído, así como 2*H*-cromenos e 1,2-dihidroquinolinas (**Esquema 26b**).





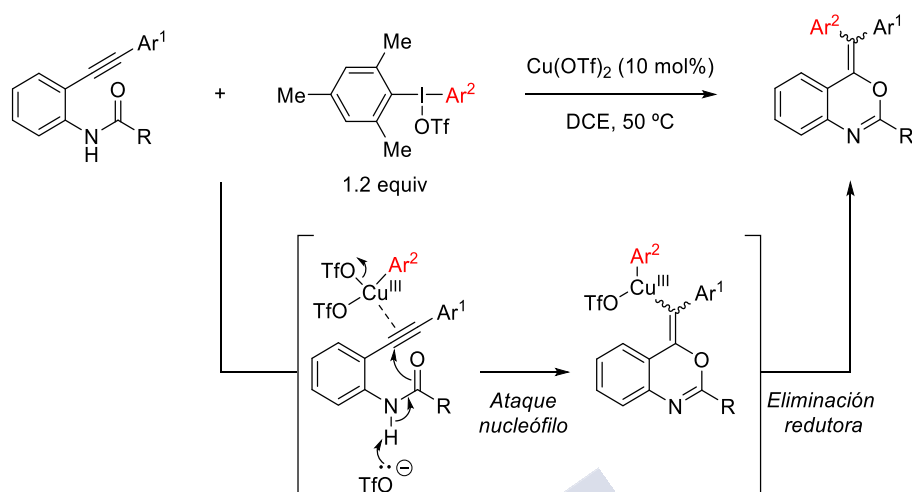
Esquema 26. a) Carboarilación de alquinos catalizada por cobre con sales de diariliodonio vía catión vinílico. b) Ejemplos seleccionados de compuestos sintetizados por este método.

Dende o seu descubrimento, esta estratexia de arilación de alquinos foi empregada en diversas transformacións mediante o atrapado con diferentes nucleófilos. Tamén en 2013, o grupo de Novák desenvolveu a ciclación 6-*exo*-dig, catalizada por $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, de 2-etinilanilidas para formar benzoxazinas (**Esquema 27**).⁶⁴ A diferenza da carboarilación de alquinos desenvolvida polo grupo de Gaunt (**Esquema 26**), os autores deste traballo non propoñen unha arilación vía catión vinílico. O grupo Novák propón que, trala activación do alquino polo complexo de aril-Cu(III), formado *in situ* a partir de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ e o sal de diariliodonio, prodúcese un ataque nucleófilo do osíxeno carbonílico da amida ao alquino dando lugar ao heterociclo de seis membros cun vinil-Cu(III) *exo*. O devandito complexo experimenta unha eliminación redutora para formar o alqueno tetrasubstituído rexenerando, así, o catalizador. No caso de empregar sales de diariliodonio con grupos arilo diferentes do substituínte do alquino,

⁶⁴ Sinai, Á.; Mészáros, Á.; Gáti, T.; Kudar, V.; Palló, A.; Novák, Z. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5654–5657.

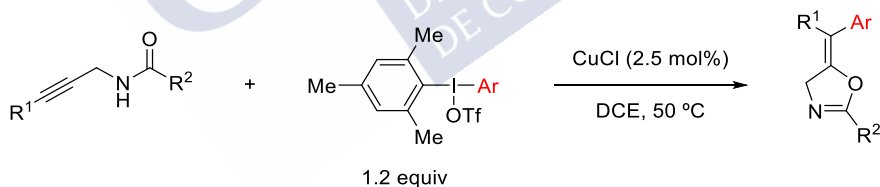
Reaccións en Tándem de Carboarilación/Ciclación de Alquiniolfosfonatos con Sales de Diariliodonio Catalizadas por Sales de Cu(I)

obtéñense mesturas de rexioisómeros, nas cales o produto maioritario ten o grupo arilo do acetileno en disposición *cis* co osíxeno do heterociclo.



Esquema 27. Carboarilación/ciclación de 2-etinilanilidas catalizada por cobre con sales de diariliodonio.

Máis tarde, este mesmo grupo estendeu esta estratexia de carboarilación/ciclación á formación de heterociclos de 5 membros describindo a reacción, catalizada por CuCl , entre arilproparxilamidas e triflatos de diariliodonio na síntese de oxazolinas (**Esquema 28**).⁶⁵ Neste caso, a reacción é completamente rexioselectiva, obtendo produtos nos cales o substituínte do alquino queda en disposición *trans* con respecto ao átomo de osíxeno da oxazolina.

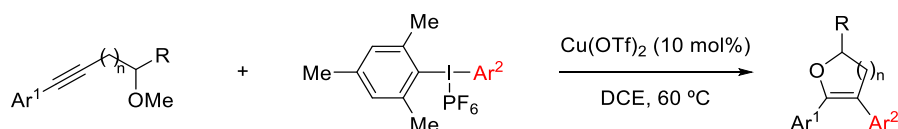


Esquema 28. Carboarilación/ciclación de arilproparxilamidas catalizada por cobre con sales de diariliodonio.

Qu, Chen e colaboradores estudaron a aril-eterificación de alcoxialquinos catalizada por cobre con sales de diariliodonio para a síntese de heterociclos osixenados (**Esquema 29**).⁶⁶ Para obter bos resultados, foi imprescindible o uso de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ como catalizador e hexafluorofosfatos de diariliodonio como axentes arilantes, mentres que empregando sales de triflato ou outros complexos de cobre o rendemento da reacción cae drasticamente.

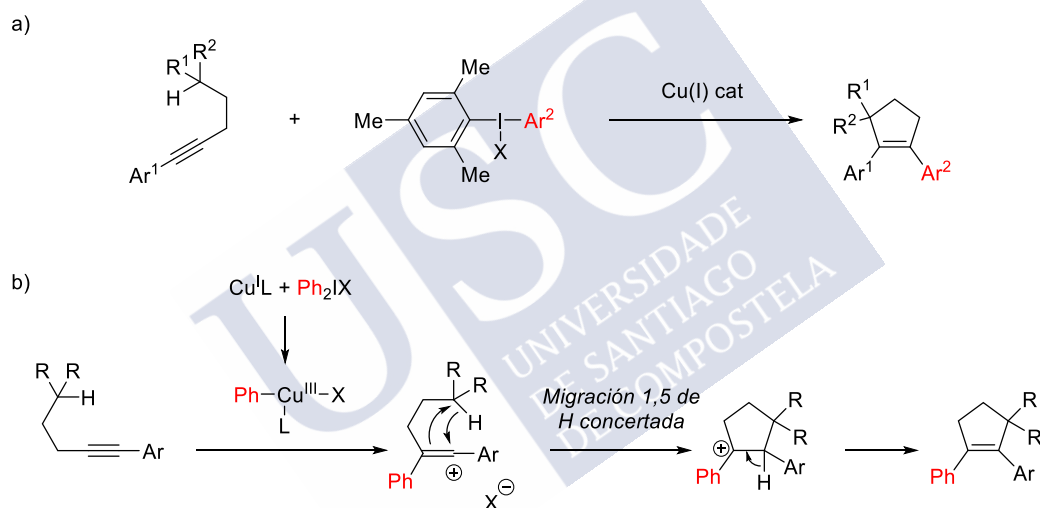
⁶⁵ Sinai, Á.; Vangel, D.; Gáti, T.; Bonbicz, P.; Novák, Z. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4136–4139.

⁶⁶ Chen, J.; Chen, C.; Chen, J.; Wang, G.; Qu, H. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1356–1359.



Esquema 29. Aril-eterificación de alcoxialquinos catalizada por cobre con sales de diariliodonio.

En traballos separados, Chen⁶⁷ e Gaunt⁶⁸ publicaron reaccións análogas de arilcarbociclación de alquinos catalizada por cobre para formar ciclopentenos (**Esquema 30a**). Nestes dous traballos, demostrouse que, en ausencia dun nucleófilo interno, o catión vinílico formado trala arilación do alquino experimenta unha migración de hidruro 1,5 intramolecular, que se produce de maneira concertada coa ciclación (**Esquema 30b**). O carbocatión cíclico resultante evoluciona ao ciclopenteno mediante a abstracción do protón en α a este. Os cálculos computacionais levados a cabo polo grupo de Chen apoian este mecanismo.⁶⁷



Esquema 30. a) Arilcarbociclación de alquinos catalizada por cobre con sales de diariliodonio. b) Mecanismo proposto.

2.1.2.2.2 Arilación de nucleófilos osixenados

Os nucleófilos osixenados tradicionais, tales como alcois, fenois, ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos e hidroxilaminas, foron arilados empregando sales de diariliodonio en ausencia de metais de transición.⁶⁹ Así e todo, nalgúns casos foi necesario o uso de

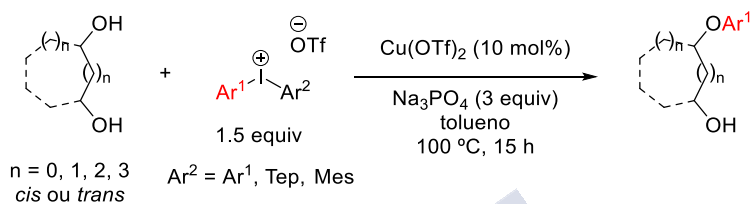
⁶⁷ Peng, J.; Chen, C.; Chen, J.; Su, X.; Xi, C.; Chen, H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3776–3779.

⁶⁸ Zhang, F.; Das, S.; Walkinshaw, A. J.; Casitas, A.; Taylor, M.; Suero, M. G.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8851–8854.

⁶⁹ (a) Lubinkowski, J. J.; Knapczyk, J. W.; Calderon, J. L.; Petit, L. R.; McEwen, W. E. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3010–3015. (b) Marsh, G.; Stenutz, R.; Bergman, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2566–2576. (c) Jalalian, N.; Petersen, T. B.; Olofsson, B. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14140–14149. (d) Lindstedt, E.; Ghosh, R.; Olofsson, B. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6070–6073. (e) Ghosh, R.; Olofsson, B. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1830–1832. (f) Chan, L.; McNally, A.; Toh, Q. Y.; Mendoza, A.; Gaunt, M. J. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1277–1281.

Reaccións en Tándem de Carboarilación/Ciclación de Alquiniolfosfonatos con Sales de Diariliodonio Catalizadas por Sales de Cu(I)

catalizadores de cobre co obxectivo de levar a cabo a reacción en condicións suaves ou aumentar o rendemento dos produtos formados. En relación con isto, Kuriyama e Onomura desenvolveron, en 2012, a monoarilación catalizada por cobre de diois veciñais con sales de diariliodonio (**Esquema 31**).⁷⁰ Esta metodoloxía permite a monoarilación selectiva de diois cíclicos e acíclicos, podendo estenderse a 1,3-, 1,4- e 1,5-diois. Ámbolos dous isómeros *cis* e *trans* puideron ser empregados como substratos, observando unha menor reactividade do diol *trans* en comparación coa do *cis*.



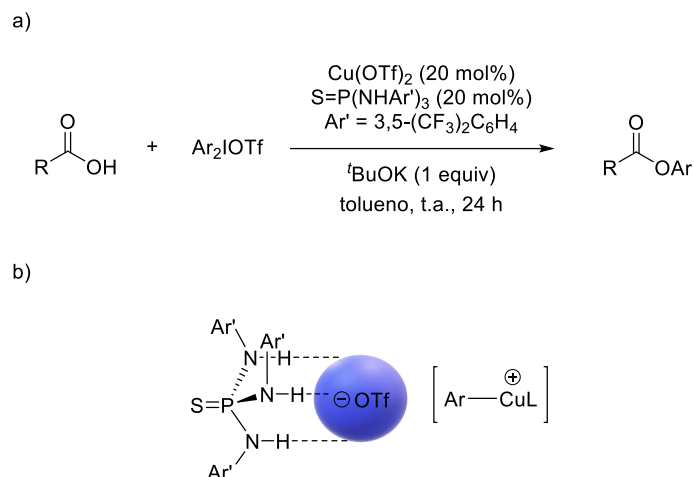
Esquema 31. Monoarilación catalizada por cobre de diois veciñais catalizada con sales de diariliodonio.

Máis tarde, Nagorny e colaboradores investigaron a arilación catalizada por cobre de carboxilatos de potasio con sales de diariliodonio, observando que un co-catalizador derivado da tiofosforamida aceleraba esta reacción de forma significativa (**Esquema 32**).⁷¹ Mentres que a reacción sen catalizar require temperaturas elevadas,^{69c} o emprego de Cu(OTf)₂ xunto cunha tiofosforamida permite que dita transformación ocorra a temperatura ambiente. As tiofosforamidas eran xa coñecidas polo grupo de Nagorny por ser potentes dadores de pontes de hidróxeno que poden activar pares iónicos formando tres enlaces de hidróxeno con aniós.⁷² Así, os autores deste traballo propoñen que a tiofosforamida activa o contraíón do intermedio organocobre, aumentando a súa reactividade (**Esquema 32b**).

⁷⁰ Kuriyama, M.; Hamaguchi, N.; Onomura, O. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1591–1594.

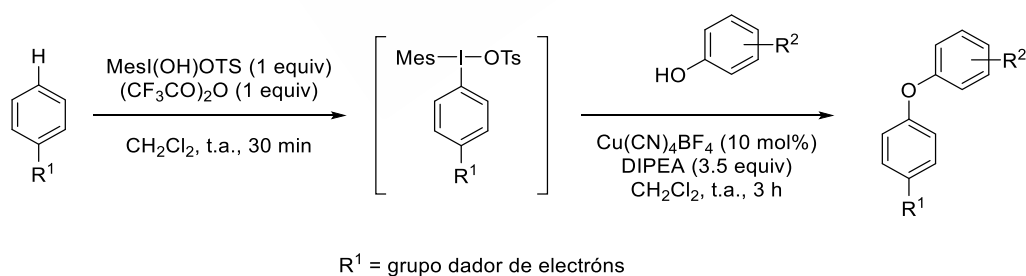
⁷¹ Bhattarai, B.; Tay, J.-H.; Nagorny, P. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 5398–5401.

⁷² Borovika, A.; Tang, P.-I.; Klapman, S.; Nagorny, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13424–13428.



Esquema 32. a) Arilación catalizada por cobre e tiofosforamida de ácidos carboxílicos con sales de diariliodonio. b) Activación do intermedio organocobre polo co-catalizador de tiofosforamida.

Sokolovs e Suna publicaron, en 2016, a ariloxilación C–H *para*-selectiva en dúas etapas de arenos e heteroarenos ricos en electrón (**Esquema 33**).⁷³ Neste caso, os autores empregan sales de diariliodonio asimétricos xerados *in situ* por reacción do areno con [hidroxi(tosiloxi)iodo]mesitileno (MesI(OH)OTs). A rexioselectividade desta activación C–H en posición *para* indica que ten lugar a través dunha substitución electrófila aromática. O areno con menor impedimento estérico do sal de diariliodonio transfírese selectivamente ao fenolato de Cu(I), previamente formado a partir do fenol de partida e Cu(MeCN)₄BF₄, mediante adición oxidante. O complexo de aril-Cu(III) resultante evolucionaría por eliminación redutora liberando o diariléter correspondente e rexenerando a especie de Cu(I).



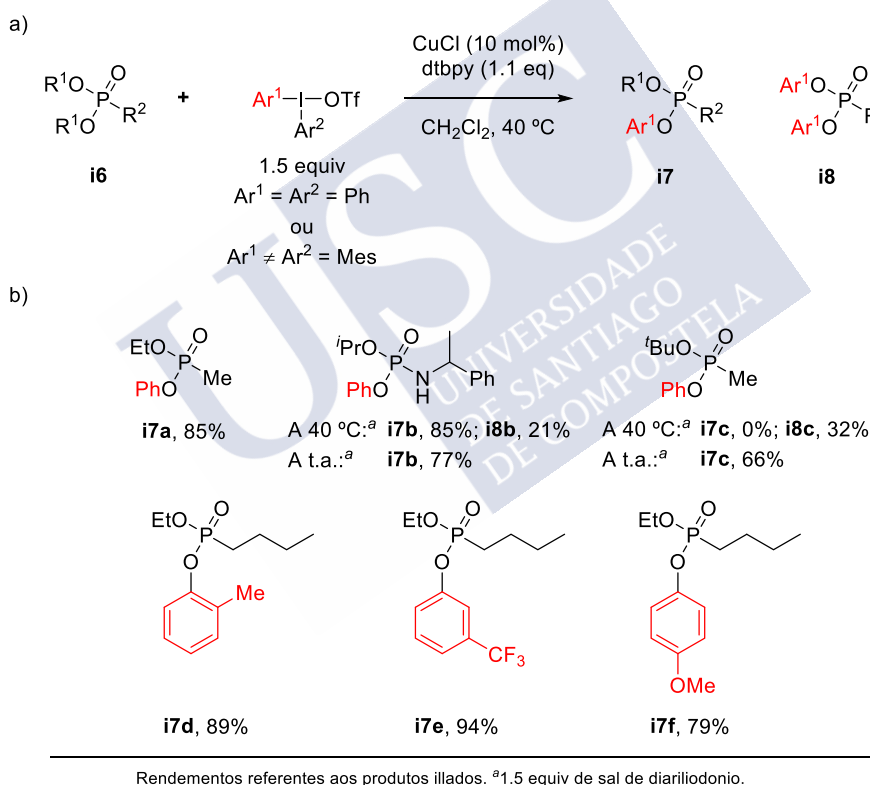
Esquema 33. Ariloxilación C–H *para*-selectiva catalizada por cobre de (hetero)arenos ricos en electróns.

A combinación de sales de diariliodonio con catalizadores de Cu(I) foi empregada tamén na arilación de nucleófilos menos comúns. Así, en 2014, Fañanás-Mastral e Feringa publicaron a O-arilación catalizada por cobre de fosfonatos e fosforamidatos de dialquilo con

⁷³ Sokolovs, I.; Suna, E. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 371–379.

Reaccións en Tándem de Carboarilación/Ciclación de Alquini fosfonatos con Sales de Diariliodonio Catalizadas por Sales de Cu(I)

triflatos de diariliodonio (**Esquema 34**).⁷⁴ Esta metodoloxía permite a monoarilación selectiva dunha gran variedade de fosfonatos e fosforamidatos de dialquilo para a síntese de fosfonatos e fosforamidatos mixtos de alquilo e arilo. Os autores observaron que a reactividade das substancias de partida estaba fortemente marcada polos substituíntes alquilo do grupo fosfonilo. Cando o grupo alquilo é primario, a reacción ten lugar a 40 °C para dar exclusivamente o produto **i7**, mentres que con alquilos secundarios e terciarios se recupera o produto de diarilación **i8** á mesma temperatura. No caso dos substituíntes isopropilo e terc-butilo, é posible obter de maneira selectiva o produto monoarilado **i7** levando a cabo a reacción a temperatura ambiente. Por outro lado, é posible empregar sales de diariliodonio asimétricas para transferir grupos arilo substituídos nas posicións *orto*, *meta* ou *para* baseándose en que se transfire selectivamente o arilo con menor impedimento estérico da especie de I(III).

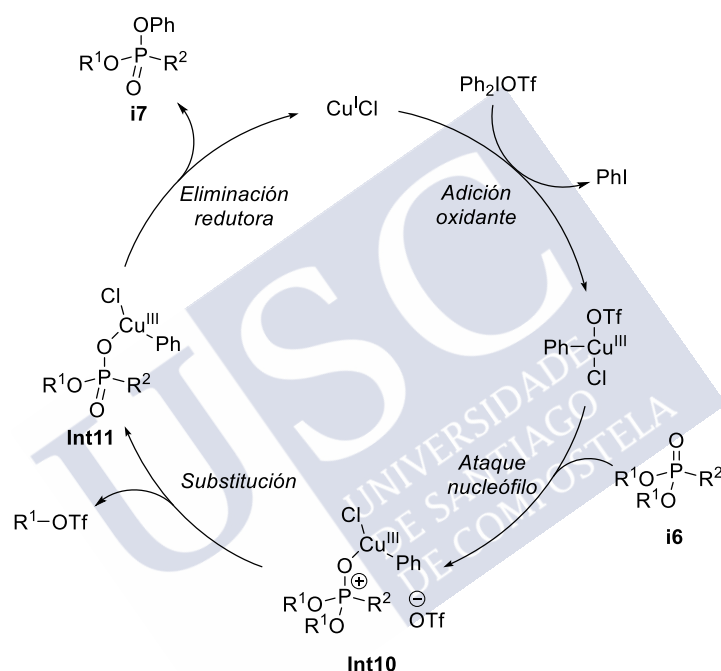


Esquema 34. a) *O*-arilación catalizada por cobre de fosfonatos e forforamidatos de dialquilo con sales de diariliodonio. b) Exemplos seleccionados.

Baseándose nas súas observacións e estudos mecanísticos, Fañanás-Mastral e Feringa propuxeron o mecanismo representado no **Esquema 35** para esta reacción. Inicialmente, o catalizador de Cu(I) experimenta a adición oxidante do sal de diariliodonio para formar unha especie de aril-Cu(III) que, posteriormente, sofre un ataque nucleófilo do grupo fosforilo do

⁷⁴ Fañanás-Mastral, M.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9894–9897.

fosfonato **i6** dando lugar ao intermedio fosfonio **Int10**. De xeito análogo á reacción de Michaelis-Abuzov,⁷⁵ este intermedio cobre-fosfonio evoluciona mediante a substitución nucleófila dun dos grupos alquilo para dar o complexo cobre-fosfonato **Int11**. A forte dependencia da reactividade da substancia de partida **i6** do substituínte alquilo R^1 , crecente na orde $Et < iPr < tBu$, xunto con outros estudos mecanísticos levados a cabo polos autores, suxire que o anión triflato actúa como nucleófilo nesta substitución, a través dun mecanismo tipo S_N1 , para formar o triflato de alquilo correspondente. Finalmente, o intermedio **Int11** evoluciona mediante unha eliminación redutora C–O liberando o produto **i7** e rexenerando o catalizador de Cu(I).



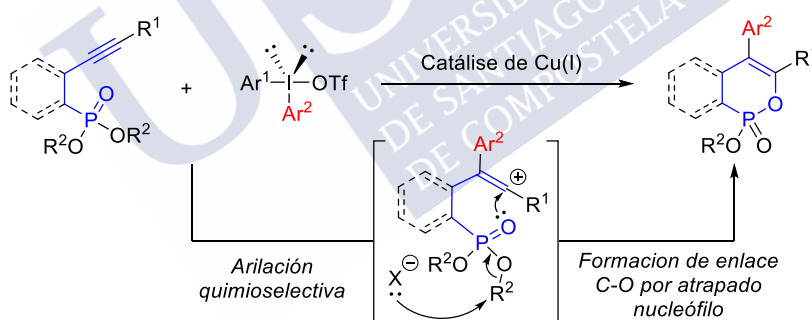
Esquema 35. Mecanismo proposto para a O-arilación catalizada por cobre de fosfonatos e fosforamidatos de dialquilo con sales de diariliodonio.

⁷⁵ (a) Michaelis, A.; Kaehne, R. *Chem. Ber.* **1898**, *31*, 1048–1058. (b) Arbuzov, A. E. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1906**, *38*, 687. (c) Bhattacharya, A. K.; Thyagarajan, G. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 415–430.

2.2 OBXECTIVO

Considerando os antecedentes explicados na introdución deste capítulo, xurdiu a idea de que un alquiniolfosfonato podería reaccionar cun sal de diariliodonio, mediante catálise de cobre, para formar enolfosfonatos cíclicos cun dobre enlace tetrasubstituído dunha maneira simple e eficiente. Esta transformación implicaría a formación dun enlace C–C e un enlace C–O nunha única reacción, o que suporía unha vantaxe con respecto das metodoloxías baseadas en halociclación,^{47,48} as cales constan de dúas etapas dende o alquiniolfosfonato enolfosfonato cíclico tetrasubstituído final. Tamén se empregaría un catalizador de Cu moi accesible para unha reacción altamente rexioselectiva fronte aos métodos baseados en activación C–H,⁵⁰ os cales se viu que empregan catálise de metais pouco abundantes e caros (Rh e Ru) e o control da rexioselectividade é moi pobre ou nulo en moitos casos.

Para que esta transformación sexa posible, é necesario un alto nivel de quimioselectividade, pois a arilación competitiva do grupo fosfonato,⁷⁴ a cal se demostrou que ten lugar nas mesmas condicións que a arilación do alquino,⁶³ debe ser suprimida.



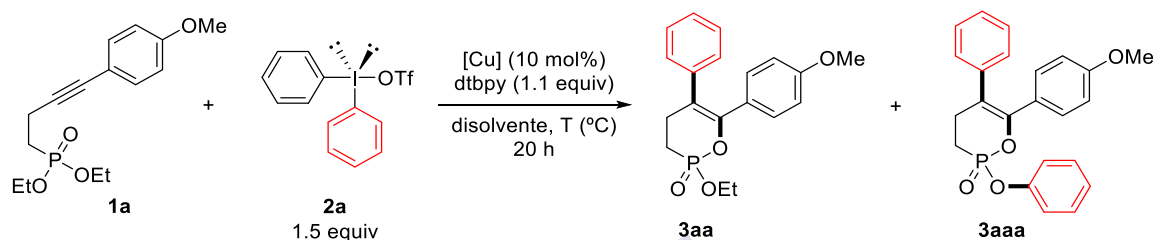
Esquema 36. Carboarilación/ciclación tándem de alquiniolfosfonatos con sales de diariliodonio.

2.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

2.3.1 Estudos de optimización

Comezamos os nosos estudos investigando a reacción entre o alquínifosfonato **1a** e o triflato de difeniliodonio **2a**, dispoñible comercialmente, tal e como se representa na **Táboa 1**.

Táboa 1. Optimización das condicións de reacción.



Entrada ^a	[Cu]	Disolvente	T (°C)	3aa Rendemento(%) ^b
1 ^c	CuCl	CH ₂ Cl ₂	40	84
2 ^c	CuTC	CH ₂ Cl ₂	40	76
3 ^c	Cu(OTf) ₂	CH ₂ Cl ₂	40	6
4 ^c	CuCl	DCE	40	58
5 ^c	CuCl	1,4-dioxano	40	60
6	CuCl	CH ₂ Cl ₂	50	97 (89) ^d
7	CuCl	CH ₂ Cl ₂	60	89 ^e
8 ^f	CuCl	CH ₂ Cl ₂	50	64
9	-	CH ₂ Cl ₂	60	0
10 ^g	CuCl	CH ₂ Cl ₂	50	0

^aReaccións levadas a cabo nunha escala de 0.1 mmol (0.1 M) en tubo selado.

^bDeterminados mediante a análise do cru de reacción por ¹H-RMN empregando PhCH₃ como patrón interno. ^cNon se acadou conversión completa. ^dRendemento do produto illado entre paréntese. ^e10% de **3aaa** observado. ^fEn ausencia de dtbpy. ^gEn ausencia de **2a**.

Para comprobar se a transformación que propuxemos era factible, levamos a cabo a reacción nas condicións descritas para a O-arilación de fosfonatos catalizada por cobre (CuCl como catalizador, 2,6-di-*terc*-butilpiridina (dtbpy) como aditivo en diclorometano a 40 °C).⁷⁴ Nestas condicións, observouse a formación do enolfosfonato cíclico **3aa** como único produto, o cal xurdiría dunha ciclación formal 6-*endo*-dig (entrada 1). Non se observaron trazas do produto de O-arilación do fosfonato, polo que a reacción ten unha quimioselectividade excelente. Deseguido, estudouse a influencia do catalizador de cobre (entradas 1-3) e do disolvente (entradas 4-5), probando que CuCl e CH₂Cl₂ é a combinación catalizador-disolvente máis eficiente. Aumentando a temperatura a 50 °C, obtívose a conversión completa do

alquínifosfonato **1a** no produto **3aa** desexado en rendemento case cuantitativo, podendo illalo en excelente rendemento mediante cromatografía en columna (entrada 6). Se seguimos aumentando a temperatura ata 60 °C, o rendemento diminúe debido á arilación do grupo fosfonato do produto **3aa** para formar unha pequena cantidade do composto diarilado **3aaa** (entrada 7). Aínda que a reacción ten lugar en ausencia de dtbpy (entrada 8), o produto **3aa** obtívose en menor rendemento debido á formación de múltiples subprodutos, en pequenas cantidades, que non se puideron identificar. Por último, non se observa conversión do substrato **1a** en ausencia, tanto do catalizador de cobre (entrada 9), como do sal de diariliodonio **2a** (entrada 10). Este último experimento descarta un posible mecanismo que implique a ciclación catalizada por un complexo de Cu(I),⁴⁹ seguida da oxidación do vinilcobre resultante polo sal de diariliodonio.



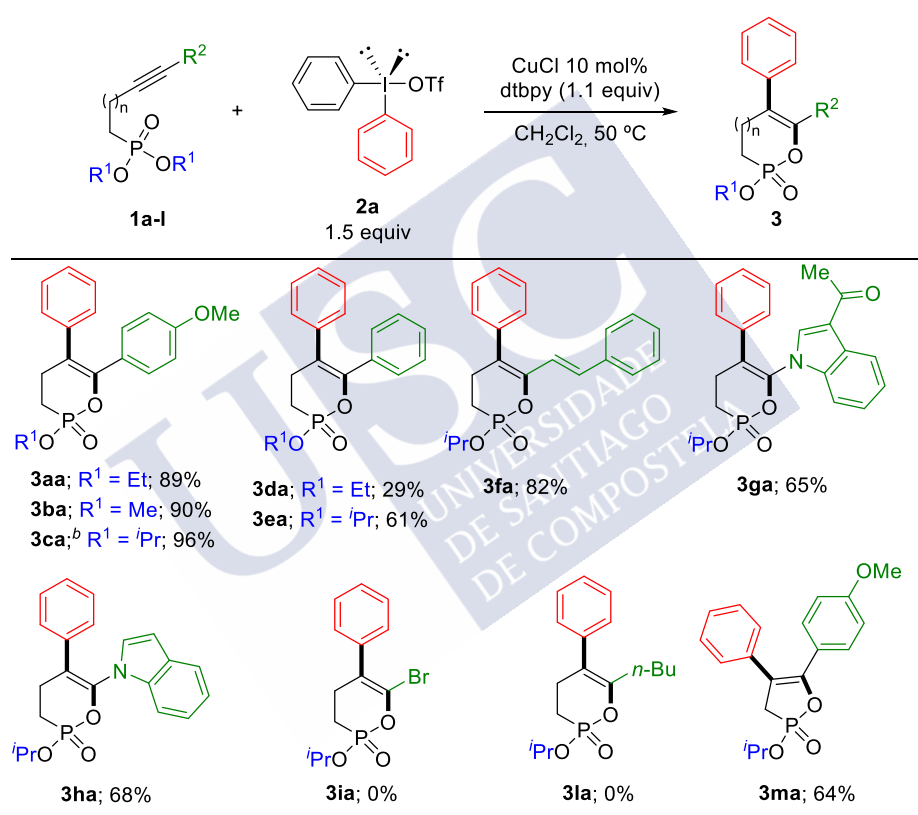
2.3.2 Alcance e limitacións da reacción

Unha vez establecidas as condicións de reacción óptimas (**Táboa 1**, entrada 6), dispuxémonos a estudar o alcance e as limitacións desta metodoloxía.

2.3.2.1 Alcance do alquínifosfonato

Comezamos investigando a reacción de múltiples alquínifosfonatos **1** co triflato de diariliodonio **2a** (**Táboa 2**).

Táboa 2. Alcance de γ -alquínifosfonatos de dialquilo **1**.^a



^aReaccións levadas a cabo a unha escala de 0.2 mmol. Rendementos referentes aos produtos illados.

^b1.1 eq de **2a**.

Esta transformación resultou ser moi eficiente con alquínifosfonatos de dimetilo, dietilo e diisopropilo, obtendo os produtos **3aa-3ca** con excelentes rendementos. O alquínifosfonato de diisopropilo **1c** amosou unha reactividade maior que a dos seus análogos de metilo e etilo, sendo necesario diminuír a cantidade de **2a** a 1.1 equiv para evitar a O-arilación do produto **3ca**. Por outro lado, o substituínte do alquino xoga un papel fundamental na reacción, observando unha drástica diminución no rendimento cando dito substituínte non é rico en electróns. Deste xeito, obtívose o produto **3da** con baixo rendimento, xunto cunha

mestura complexa de produtos que non se puideron identificar. Este problema solucionouse empregando o alquínifosfonato de diisopropilo **1e**, o cal nos permitiu obter o produto **3ea** cun rendemento aceptable. O substrato **1f**, cun grupo estirenilo, deu lugar ao produto **3fa** en bo rendemento. Unha característica importante desta nova metodoloxía é que tolera a presenza de heterociclos, tal e como se demostrou mediante a síntese dos enolfosfonatos cíclicos **3ga** e **3ha**, que conteñen indois nas súas estruturas. A posibilidade de preparar estes produtos é unha proba da alta quimioselectividade desta transformación, pois non se observou a arilación en C2 nin en C3, a cal se descubriu que ocorre en condicións moi similares ás desta reacción.⁶⁰ Por outra banda, non se observou conversión algunha cando se empregaron o bromoalquino **1i** e o substrato **1l**, que contén nun substituínte alquilo sobre o alquino. Por último, con esta metodoloxía puido sintetizarse o enolfosfonato cíclico de 5 membros **3ma** partindo do fosfonato proparxílico **1m**, un produto que non se puido obter anteriormente por halociclación (**Esquema 13b**).^{47c}

2.3.2.2 Alcance do sal de diariliodonio

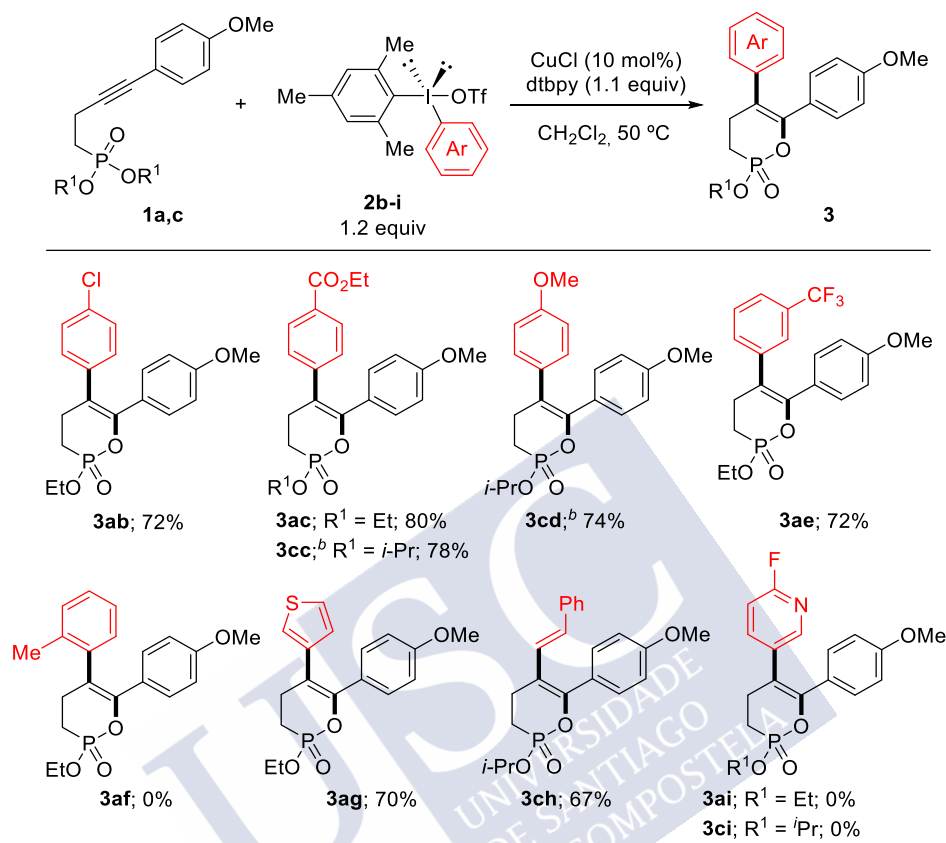
Unha vez rematado o estudo do alcance do alquínifosfonato **1**, procedeuse a estudar o efecto do sal de diariliodonio **2** sobre a reactividade das substancias de partida **1a** e **1c** (**Táboa 3**). Para iso, empregáronse sales de diariliodonio asimétricas, nas cales un dos grupos arilo é mesitilo, o que permite a transferencia selectiva do anel aromático desexado.⁵⁹ Ademais, este tipo de sales de diariliodonio prepáranse en tan só unha etapa de síntese, partindo de reactivos dispoñibles comercialmente, e sen necesidade de purificación.⁷⁶

Os sales de diariliodonio **2b-e**, substituídos nas posicións *meta*- e *para*- tanto con grupos dadores como aceptores de electróns, deron bos resultados empregando alquínifosfonatos de dietilo e diisopropilo como substancias de partida, obtendo os correspondentes enolfosfonatos cíclicos **3** con bos rendementos e de maneira selectiva. Pola contra, non se observou conversión algunha cando se usou o sal de diariliodonio **2f**, cun grupo metilo en *orto*-, probablemente debido a que o seu impedimento estérico diminúe a reactividade do antedito sal.⁶³ Tamén se observou que a reacción tolera a transferencia de grupos heterocíclicos e vinílicos, tal e como se demostrou mediante a síntese dos produtos **3ag** e **3ch**. Por último, non se observou conversión dos alquínifosfonatos **1a** nin **1c** cando se empregou o sal de diariliodonio **2i**, o cal contén un grupo 2-fluoronicotinilo. Probablemente esta

⁷⁶ Bielawski, M.; Zhu, M.; Olofsson, B. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2610–2618.

conversión nula débese a que o grupo nicotinilo se coordina ao cobre envelenando o catalizador.

Táboa 3. Alcance dos sales de diariliodonio.^a

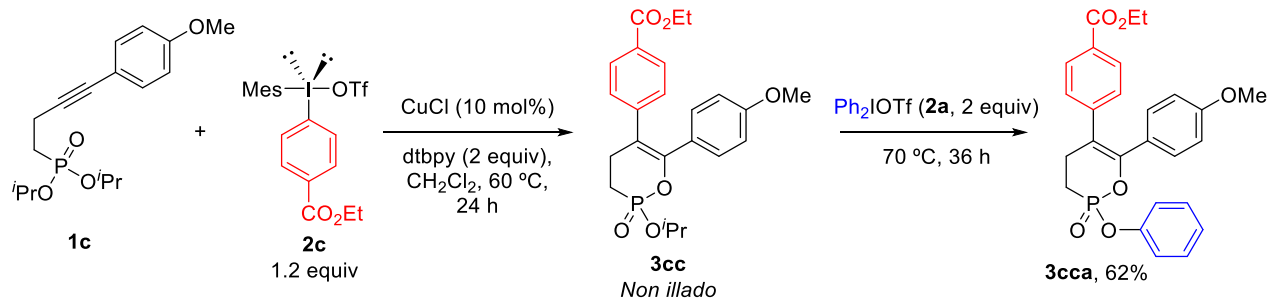


^aReaccións levadas a cabo a unha escala de 0.2 mmol. Rendementos referentes aos produtos illados. ^b60 °C.

2.3.2.2.1 Diarilación selectiva do alquínifosfonato **1c**

Esta reacción de carboarilación/ciclación tándem de alquínifosfonatos puido combinarse coa O-arilación de fosfonatos catalizada por cobre desenvolvida por Fañanás-Mastral e Feringa.⁷⁴ Deste xeito, levouse a cabo unha diarilación selectiva empregando dous sales de diariliodonio diferentes e na cal o mesmo CuCl actúa como catalizador de ambas dúas transformacións. Así, o alquínifosfonato **1c** tratouse co sal de diariliodonio **2c** nas condicións óptimas de reacción e, trala ulterior adición de **2a**, obtívose o produto diarilado **3cca** con bo rendimento (**Esquema 37**).

Reacciones en Tándem de Carboarilación/Ciclación de Alquiniolfosfonatos con Sales de Diariliodonio Catalizadas por Sales de Cu(I)



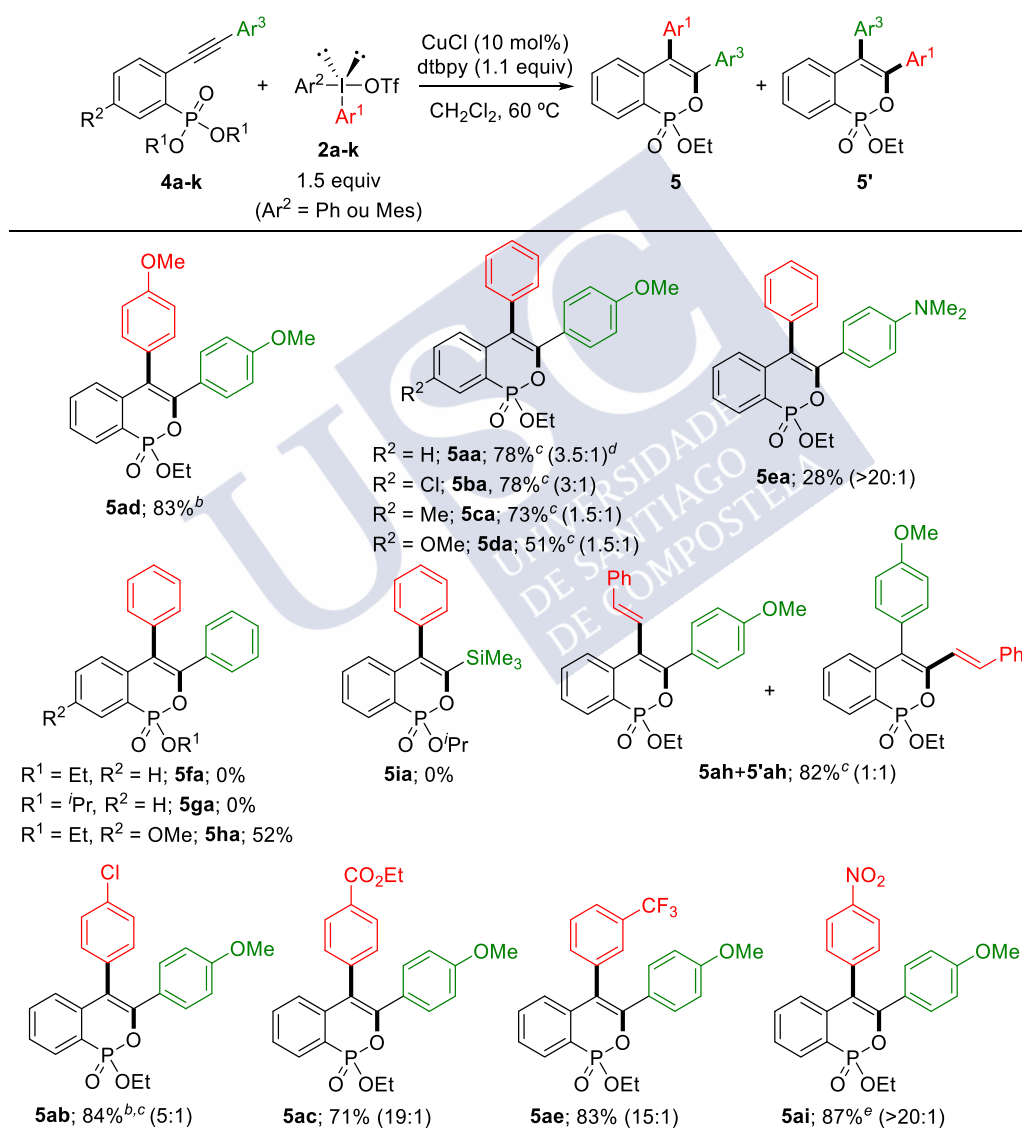
Esquema 37. Diarilación selectiva do substrato **1c** con dous sales de diariliodonio diferentes.



2.3.2.3 Carboarilación/ciclación catalizada por cobre de alquínifosfonatos aromáticos. Síntese de fosfaisocumarinas

O seguinte paso na nosa investigación abordou o estudo dos alquínifosfonatos aromáticos **4** (Táboa 4). A carboarilación/ciclación tándem deste tipo de substratos constituiría un método sinxelo para a síntese de fosfaisocumarinas tetrasubstituídas, cuxa estrutura se asemella á dos inhibidores da esterase pancreática do colesterol (Figura 1).^{43c}

Táboa 4. Carboarilación/ciclación de alquínifosfonatos aromáticos. Síntese de fosfaisocumarinas.⁷⁷



^aReaccións levadas a cabo a unha escala de 0.2 mmol. Rendementos referentes aos produtos illados. ^b2 eq de **2**. ^cRendemento conxunto de ámbolos dous isómeros. ^dRelación rexioisomérica (**5:5'**) entre paréntese. ^e70 °C.

⁷⁷ En colaboración con Nuria Vázquez-Galiñanes, estudante de mestrado supervisada polo autor desta tese.

A reacción entre o fosfonato **4a** e o sal de diariliodonio **2d** nas condición previamente optimizadas deu lugar á fosfaisocumarina **5ad** como único produto en moi bo rendemento. Con todo, cando se empregaron sales de diariliodonio con grupos a transferir diferentes do substituínte do alquino, observouse a formación dun segundo produto, que denominamos **5'**.

Debido á similitude dos sinais dos espectros de ^1H - e ^{13}C -RMN de **5** e **5'**, a estrutura dos produtos **5ah** e **5'ah** determinouse mediante técnicas de 2D-RMN para determinar a estrutura dos produtos **5ah** e **5'ah**. Desta análise concluíuse que ámbolos dous produtos son rexioisómeros, é dicir, os substituíntes do alqueno están en posicións opostas en cada un deles. O experimento clave para este descubrimento foi o NOESY, mediante o cal puidemos coñecer as posicións dos grupos estirenilo e *p*-metoxifenilo (**Figura 3**). No espectro de NOESY de **5ah** poden observarse picos de cruce entre H^a e H^b/H^c , o que significa que eses protóns están preto e, polo tanto, o grupo estirenilo está na posición 4 do heterociclo. Por outra banda, non se observan picos de cruce entre H^a e H^b/H^c no espectro de NOESY de **5'ah**. Isto non quere dicir que non estean preto, pero é un indicio de que poden non estarlo. O feito que apoia a estrutura de **5'ah** é que o sinal correspondente a H^b no espectro de ^1H -RMN de **5'ah** é un dobre dobrete, con $^3J_{\text{H}^b, \text{H}^c} = 15.8 \text{ Hz}$ e $^4J_{\text{H}^b, \text{P}} = 3.0 \text{ Hz}$. A constante de acoplamento de 3 Hz corresponde a unha interacción entre o ^1H e o ^{13}P a catro enlaces. Este feito proba que o grupo estirenilo se atopa na posición 3, pois nunca se observaron acoplamentos a cinco enlaces neste tipo de compostos.

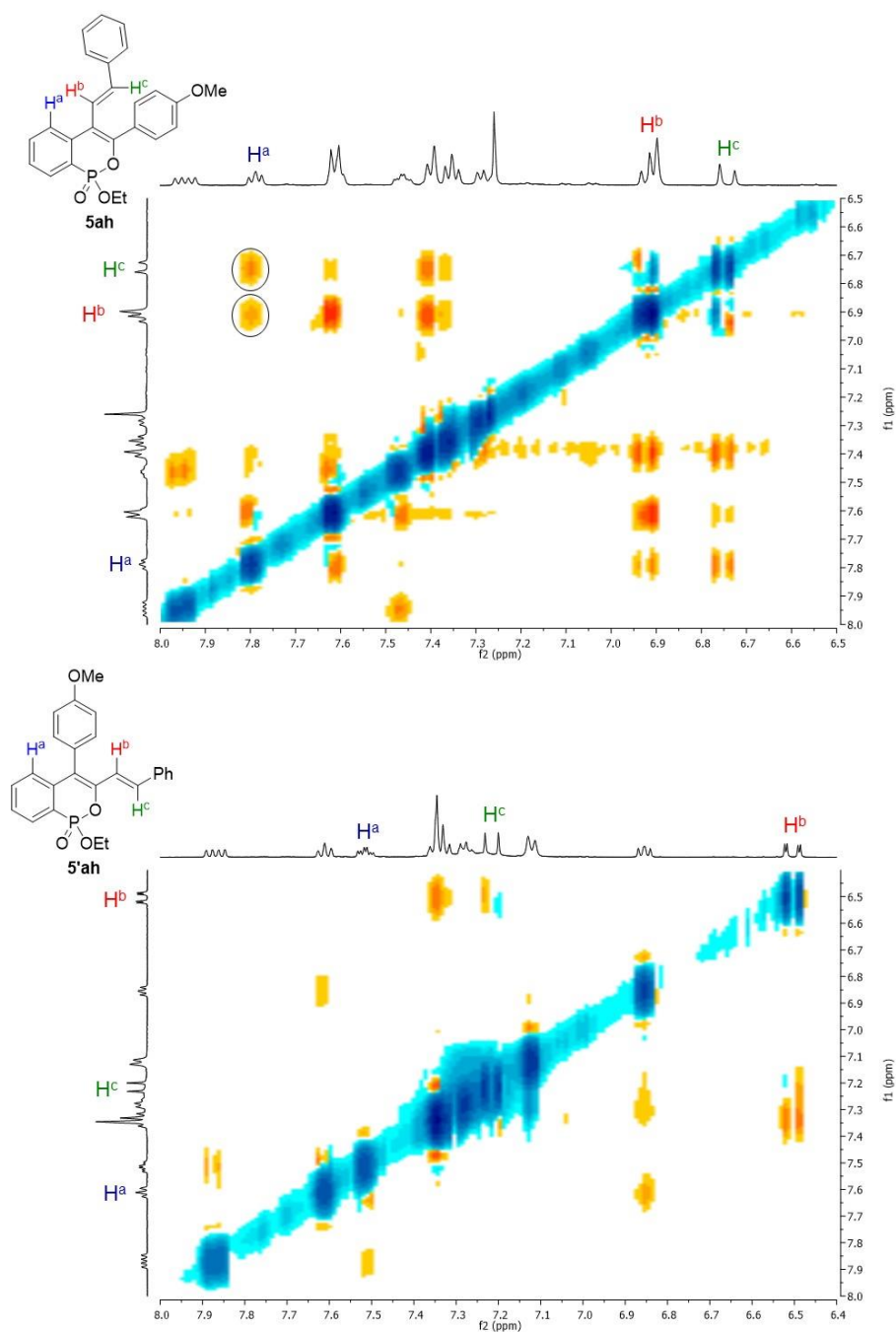
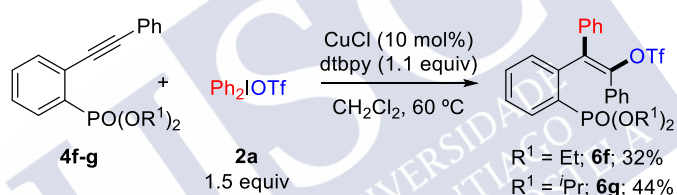


Figura 3. Ampliacións dos espectros de NOESY de **5ah** (arriba) e **5'ah** (abaixo).

Así pois, obtivéronse os produtos **5aa-5da**, xunto cos correspondentes rexioisómeros **5'aa-5'da**, con bos rendementos globais. Observouse unha tendencia na rexioselectividade da reacción, xa que os substratos **4a** e **4b** proporcionaron os correspondentes produtos **5aa** e **5ba**

con rexioselectividades (sempre dadas como **5:5'**) de 3.5:1 e 3:1, respectivamente, mentres que os substratos **4c** e **4d**, con substituíntes dadores de electróns sobre o anel aromático, deron, ámbolos dous, unha relación rexioisomérica de 1.5:1. O alquínifosfonato **4e**, que contén un substituínte no alquino cunha elevada riqueza electrónica, o 4-(dimetilamino)fenilo, deu lugar ao produto **5ea** cunha rexioselectividade moi elevada, aínda que cun rendemento baixo. Pola contra, cando o substituínte do alquino nos substratos **4** é fenilo (menos rico en electróns) obsérvase a formación do triflato de alquénilo **6**, de maneira análoga ao que ocorre cos substratos alifáticos. Neste caso, o uso dos alquínifosfonatos de dietilo e diisopropilo **4f** e **4g** non deu lugar á formación dos correspondentes enolfosfonatos cíclicos **5fa** e **5ga**, senón que se obtiveron os correspondentes triflatos de vinilo **6f** e **6g** resultantes do atrapado nucleófilo do anión triflato (**Esquema 38**).⁶² O substrato **4h**, cun anel aromático máis rico en electróns debido á presenza dun substituínte metoxilo na posición 5, deu lugar ao produto **5ha** nun 52% de rendemento. Por outra banda, o alquínifosfonato **4i**, cun substituínte timetilsililo sobre o alquino, non experimentou conversión algunha nas condicións óptimas de reacción.



Esquema 38. Reacción secundaria de carbotriflación de alquinos cos alquínifosfonatos de dialquilo **4f** e **4g**.

A continuación, estudouse a reacción do substrato **4a** con diferentes sales de diaril e alquénil(aril)iodonio. Deste xeito, obtívose o enolfosfonato cíclico **5ah** xunto co seu rexioisómero **5'ah** cunha relación rexioisomérica 1:1 e un 82% de rendemento conxunto de ámbolos dous isómeros. Como se comentou anteriormente, estes dous produtos foron clave para amosar que os produtos **5** e **5'** son rexioisómeros entre si (**Figura 3**). A riqueza electrónica do grupo transferido polo sal de diariliodonio tamén xoga un papel fundamental na rexioselectividade da reacción, tal e como se manifesta coa obtención dos produtos **5ab** e **5'ab** cunha relación de 5:1, sendo **5ab** o produto maioritario, no que o grupo transferido é 4-clorofenilo. Observando esta tendencia na rexioselectividade, empregáronse os sales máis deficientes en electróns **2c**, **2e** e **2i**, para obter case exclusivamente os correspondentes produtos **5ac**, **5ae** e **5ai**.

2.3.3 Consideracións mecanísticas

Segundo as observacións realizadas experimentalmente e tendo en conta os antecedentes deste tipo de reaccións, razoarase, a continuación, un mecanismo para a transformación desenvolvida neste capítulo. A característica máis importante do mecanismo da carboarilación/ciclación catalizada por cobre de alquinos con sales de diariliodonio é a natureza do intermedio formado na etapa de arilación. Os autores que investigaron estas reaccións propuxeron diferentes intermedios dependendo do nucleófilo que os vai atrapar (véxase apartado 2.1.2.2). Así, mentres Gaunt e Chen propuxeron a formación dun carbocatión vinílico como intermedio clave en ciclacións que implican procesos de Friedel-Crafts (**Esquema 26**),⁶³ migración de hidruro (**Esquema 30**)⁶⁷ ou eterificación (**Esquema 29**),⁶⁶ Novák explicou o mecanismo da arilación/ciclación de alquínilamidas mediante un ataque nucleófilo do grupo amida ao complexo acetileno-aril-Cu(III) e unha eliminación redutora do vinilcobre resultante (**Esquema 27**).⁶⁴

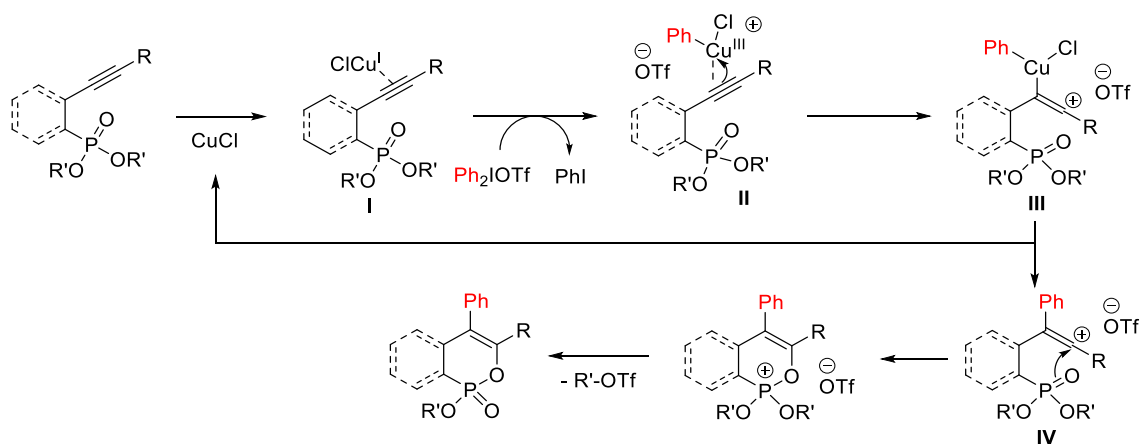
2.3.3.1 Mecanismo proposto para a carboarilación/ciclación de alquínilfosfonatos con sales de diariliodonio catalizada por cobre

Tendo en conta as nosas observacións experimentais, nas que o marcado efecto da natureza do alquino concorda cos criterios de estabilidade dos catións vinílicos,⁷⁸ propuxemos o seguinte mecanismo para a carboarilación/ciclación de alquínilfosfonatos con sales de diariliodonio catalizada por cobre (**Esquema 39**). Inicialmente, o catalizador de Cu(I), altamente carbofílico, coordinaríase ao alquino formando o intermedio **I**, para, deseguido, reaccionar co sal de diariliodonio dando lugar á especie altamente electrófila de aril-Cu(III) (intermedio **II**). Isto explicaría a elevada quimioselectividade desta transformación, pois a xeración dun complexo de aril-Cu(III) non coordinado faría posible a reacción competitiva de O-arilación do fosfonato,⁷⁴ dado que estas especies son altamente oxófilas.⁷⁹ O intermedio **II** experimentaría un ataque nucleófilo intramolecular do alquino para formar o catión vinilcobre **III**, que evolucionaría por eliminación redutora dando lugar ao carbocatión vinílico arilado **IV** coa consecuente rexeneración do catalizador de Cu(I). Finalmente, un ataque nucleófilo intramolecular do osíxeno do grupo fosforilo seguido dunha eliminación de triflato de alquilo tipo Michaelis-Abuzov⁷⁴ proporcionarían o enolfosfonato cíclico.

⁷⁸ (a) Hanack, M. *Acc. Chem. Res.* **1976**, 9, 364–371. (b) *Vinyl cations*; Stang, P. J., Rappoport, Z., Hanack, M., Subramanian, L. R., Eds.; Academic Press: New York, 1979. (c) Okuyama, T. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 12–18.

⁷⁹ Xu, Z.-F.; Cai, C.-X.; Jiang, M.; Liu, J.-T. *Org. Lett.* **2014**, 16, 3436–3439.

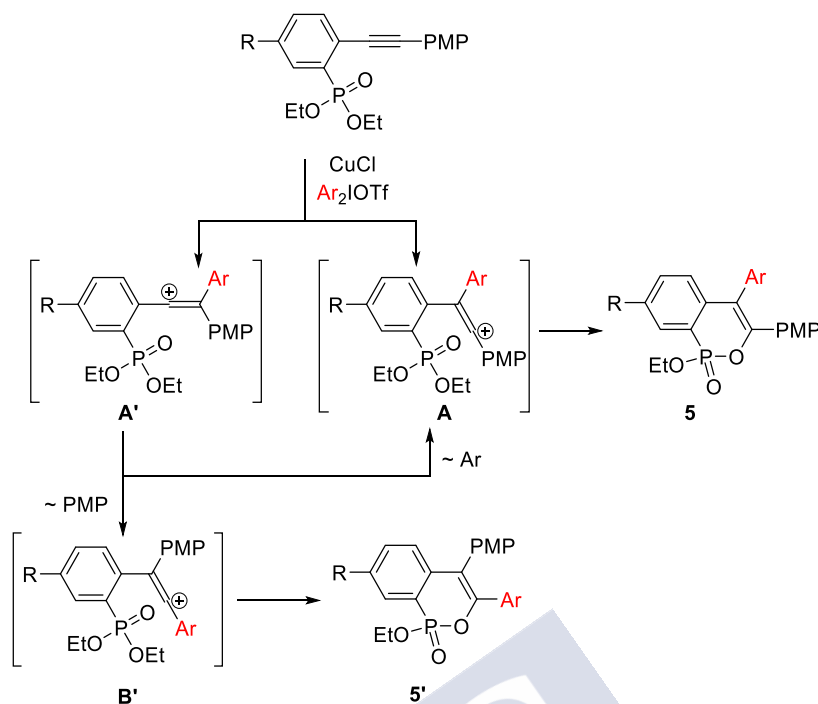
Reacciones en Tándem de Carboarilación/Ciclación de Alquinilfosfonatos con Sales de Diariliodonio Catalizadas por Sales de Cu(I)



Esquema 39. Mecanismo proposto para a carboarilación/ciclación de alquinilfosfonatos con sales de diariliodonio catalizada por cobre.

2.3.3.2 Razoamento da formación dos rexioisómeros **5** e **5'**

Unha das observacións máis relevantes feita na carboarilación/ciclación do alquinilfosfonatos aromáticos **4** é a formación dos rexioisómeros **5** e **5'**, cuxa proporción segue unha tendencia que depende, tanto da natureza do substituínte do alquino, como do grupo arilo transferido polo sal de diariliodonio. Dado que é ben coñecido que os substituíntes aromáticos estabilizan carbocacións,⁷⁸ a arilación dos 1,2-diarilalquinos **4** podería ter lugar en ámbalas dúas posicións do alquino para formar os intermedios **A** e **A'** (**Esquema 40**).



Esquema 40. Razoamento da formación dos rexioisómeros **5** e **5'**.

O intermedio **A** evolucionaría por atrapado intramolecular dando lugar ao produto **5**, tal e como e se explicou no apartado 2.3.3.2. Por outra banda, o atrapado intramolecular do carbocación **A'** para formar un heterociclo de 5 membros debería ser máis lento (ou non competitivo), polo que o reagrupamento de β -arilo a través do dobre enlace ocorrería máis rápido.^{78b,80} Dependendo tanto da estabilización do estado de transición do reagrupamento (**A'**→**A** ou **A'**→**B'**) como da dos diferentes catións vinílicos por cada grupo arilo, o intermedio **A'** podería experimentar unha migración do grupo arilo transferido polo sal de diariliodonio, dando o intermedio **A**, ou podería evolucionar mediante un reagrupamento β de anisilo, conducindo ao intermedio **B'**. Ditos intermedios, **A** e **B'**, darían lugar aos rexioisómeros **5** e **5'**, respectivamente, por ataque nucleófilo intramolecular do grupo fosforilo. Deste xeito, canto máis rico en electróns sexa o substituínte do alquino, maior será a estabilización do carbocación vinílico **A**. Experimentalmente obsérvase que o rexioisómero **5** é o produto maioritario en todos os casos ou, como mínimo, atópase nunha proporción equimolar con **5'** (produto **5ah**, **Táboa 3**). Este feito atribúese á maior estabilización do carbocación vinílico **A** polo grupo *p*-anisilo. Seguindo este razoamento, a diminución na rexioselectividade de **5ca** e **5da** viría dada polo aumento da densidade electrónica do anel aromático que contén o fosfonato producido polos

⁸⁰ Para estudos sobre reagrupamentos β de grupos *p*-anisilo e fenilo a través de dobres enlaces en catións de triarilvinilo ver: (a) Rappoport, Z.; Houminer, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1973**, 1506–1518. (b) Rappoport, Z.; Noy, E.; Houminer, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2238–2244.

substituíntes dadores de electróns, o que estabilizaría o carbocatión **B'** de forma máis acusada que nos substratos **4a** e **4b**. Por outro lado, a presenza dun substituínte aínda máis rico en electróns, coma o *p*-dimetilaminofenilo, conduce á formación de **5ea** como único produto, probablemente debido á maior estabilización do carbocatión **A**. A alta rexioselectividade polos produtos **5** observada cando se empregaron sales de diariliodonio con grupos arilo deficientes en electróns, en cambio, pode ser debida á pouca capacidade que teñen ditos aneis aromáticos para estabilizar carbocacións en posición α , feito que promove a migración do grupo *p*-anisilo a través do dobre enlace do intermedio **A'**.



2.3.4 Conclusións

Desenvolveuse unha reacción eficiente de carboarilación/ciclación tándem de alquinilfosfonatos con sales de diariliodonio catalzada por corbe que dá acceso a enolfosfonatos cíclicos de 5 e 6 membros con dobres enlaces tetrasubstituídos con rendementos altos e en condicións suaves.

A reacción transcorre cun excelente nivel de quimioselectividade, posto que non se observaron trazas de O-arilación.

A carboarilación/ciclación catalizada por cobre dun alquinilfosfonato seguida da O-arilación do grupo fosforilo puido levarse a cabo con dous sales de diariliodonio diferentes de xeito *one-pot*.

Observáronse reagrupamentos de β -arilo a través do dobre enlace en sistemas de 1,2-diarilo, os cales resultaron na formación de rexioisómeros na síntese de fosfaisocumarinas. Observáronse excelentes rexioselectividades cando se empregaron sales de diariliodonio deficientes en electróns e substituíntes ricos en electróns sobre o alquino.

Crese que este proceso implica a formación dun carbocatión vinílico intermedio, que é atrapado polo grupo fosforilo mediante un ataque nucleófilo intramolecular. Os reagrupamentos de β -arilo a través do dobre enlace observados en sistemas de 1,2-diarilo apoia a hipótese dun intermedio de tipo catión vinílico.

Os resultados deste capítulo foron publicados en *ACS Catal.* **2017**, 7, 6104–6109.

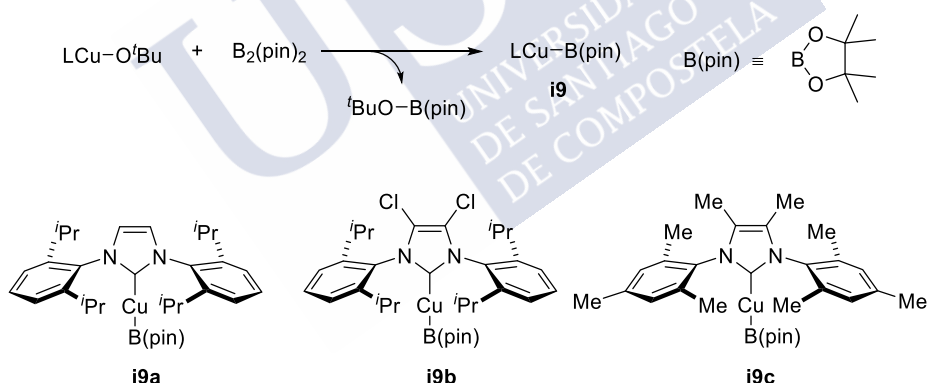
**3. REACCIÓN TRICOMPONENTE ENTRE ALENOS, ÉSTERES
DE HIDROXILAMINA E BIS(PINACOLATO) DE DIBORO
CATALIZADA POR COBRE**



3.1 INTRODUCCIÓN

3.1.1 Especies de borilcobre. Síntese e illamento

As especies de borilcobre son complexos de Cu(I) que se caracterizan por presentar un enlace Cu–B na súa estrutura, susceptible de experimentar a inserción de enlaces C–C insaturados.⁸¹ Este tipo de complexos organometálicos foron empregados por primeira vez no ano 2000 polos grupos de Hosomi e Miyaura en reaccións de borilación conxugada de enonas, hidroboración de alquinos terminais e substitución alílica de cloruros de alilo.⁸² Mais non foi ata o ano 2005 que Sadighi e colaboradores illaron e caracterizaron (RMN e cristalografía de raios-X) por primeira vez a especie de borilcobre **i9**, que contén o ligando 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-imidazol-2-ilideno (IPr), mediante a reacción entre (IPr)CuO^tBu e bis(pinacolato) de diboro (B₂(pin)₂) (**Esquema 41**).⁸³ Máis tarde, Tsuji e colaboradores illaron os complexos **i9b** e **i9c** utilizando a mesma metodoloxía que Sadighi.⁸⁴ Aínda que só se illaron complexos con ligandos de tipo NHC (carbeno *N*-heterocíclico), as especies de borilcobre con fosfinas coordinadas tamén foron consideradas especies cataliticamente activas en borilacións catalizadas por cobre.



Esquema 41. Síntese dos complexos de borilcobre que foron illados polos grupos de Sadighi e Tsuji.

⁸¹ (a) Semba, K.; Fujihara, T.; Terao, J.; Tsuji, Y. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 2183–2197. (b) Fujihara, T.; Tsuji, Y. *Synthesis* **2018**, *50*, 1737–1749. (c) Neeve, E. C.; Geier, S. J.; Mkhaliid, I. A. I.; Wescott, S. A.; Marder, T. B. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9091–9161.

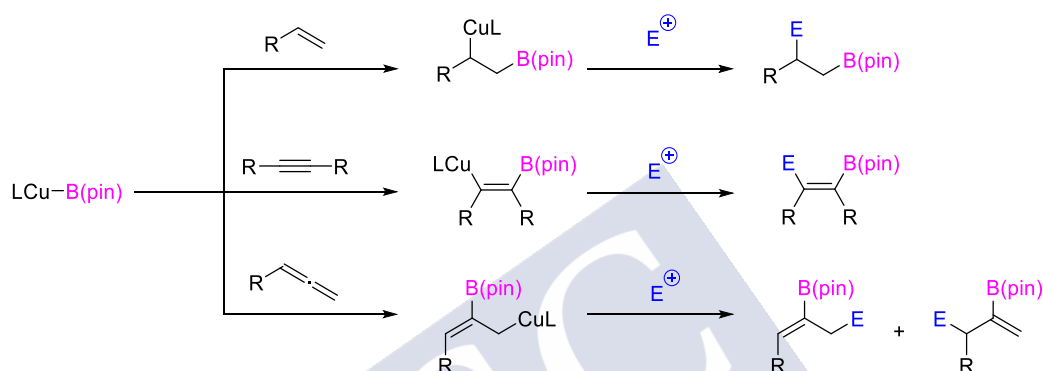
⁸² (a) Ito, H.; Yamanaka, H.; Tateiwa, J.; Hosomi, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6821–6825. (b) Takahashi, K.; Ishiyama, T.; Miyaura, N. *Chem. Lett.* **2000**, 982–983. (c) Takahashi, K.; Ishiyama, T.; Miyaura, N. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *625*, 47–53.

⁸³ Laitar, D. S.; Müller, P.; Sadighi, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17196–17197.

⁸⁴ Semba, K.; Shinomiya, M.; Fujihara, T.; Terao, J.; Tsuji, Y. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7125–7132.

3.1.2 Inserción de enlaces C–C insaturados en complexos de borilcobre

A inserción de enlaces múltiples C–C en complexos de borilcobre, coñecida como borilcupración, foi proposta como etapa elemental en reaccións de borilación de alquenos, alquinos, 1,2-dienos (alenos) e 1,3-dienos catalizadas por cobre. A borilcupración de alquenos, alquinos e alenos daría lugar a especies de β -boril alquil-, alquenil- e alilcobre, respectivamente (**Esquema 42**). Estes complexos teñen carácter nucleófilo, polo que poden reaccionar cunha gran variedade de electrófilos para formar produtos funcionalizados moi diversos.



Esquema 42. Reactividade xeral entre complexos de borilcobre e hidrocarburos insaturados

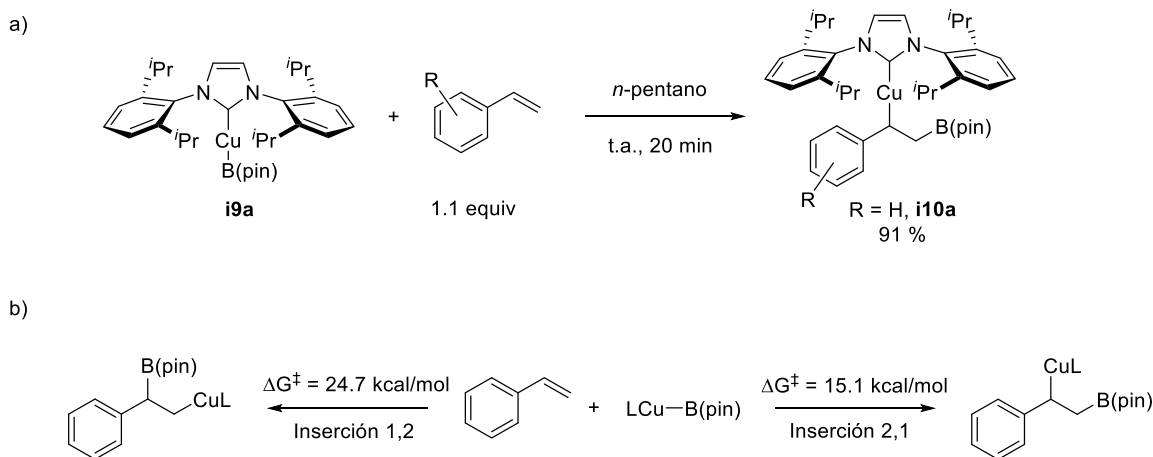
3.1.2.1 Borilcupración de alquenos

No ano 2006, Sadighi e colaboradores demostraron que os complexos de borilcobre experimentan a inserción de enlaces C=C, desenvolvendo a síntese de complexos de β -borilalquilcobre (I) a partir de (IPr)CuB(pin) **i9a** e estirenos (**Esquema 43a**).⁸⁵ Os diferentes complexos obtidos caracterizáronse por RMN e a estrutura de **i10a** determinouse mediante cristalografía de raios X. A reacción é completamente rexioselectiva para formar o isómero no cal o átomo de Cu se atopa na posición bencínica, feito que foi explicado por Lin e Marder mediante cálculos computacionais (**Esquema 43b**).⁸⁶ Deste estudo teórico concluíuse que a reacción ten lugar entre o orbital σ do enlace Cu–B (HOMO) e o orbital π^* do alqueno (LUMO); polo tanto, a nucleofilia do enlace Cu–B e a electrofília do dobre enlace carbono-carbono son cruciais para a observada rexioselectividade. O fenilo, grupo electroattractor π , cambia a densidade electrónica π do CH₂ ao carbono bencínico facéndoo máis electrófilo.

⁸⁵ Laitar, D. S.; Tsui, E. Y.; Sadighi, J. P. *Organometallics* **2006**, 25, 2405–2408.

⁸⁶ Li, D.; Zhao, H.; Lin, Z.; Marder, T. B. *Organometallics* **2007**, 26, 2824–2832.

Reacción Tricomponente entre Alenos, Ésteres de Hidroxilamina e Bis(pinacolato) de Diboro Catalizada por Cobre



Esquema 43. a) Borilcupración de estirenos. b) Resultados do estudo teórico para explicar a rexioselectividade na borilcupración do estireno.

A xeración catalítica de complexos de β -borilalquilocobre mediante este método foi empregada en reaccións de borilación de alquenos catalizadas por cobre a través do atrapado destes intermedios con electrófilos (**Esquema 44**). Até o de agora, foi descrito o atrapado de intermedios de alquilocobre con protóns,⁸⁷ carbonatos,^{88a} mesilatos,^{88b} fosfatos^{88c} e haluros^{87f,88d-e} de alquilo; ésteres de hidroxilamina;⁸⁹ haloarenos ou tosilatos de arilo,⁹⁰ e carbonatos de alilo.⁹¹

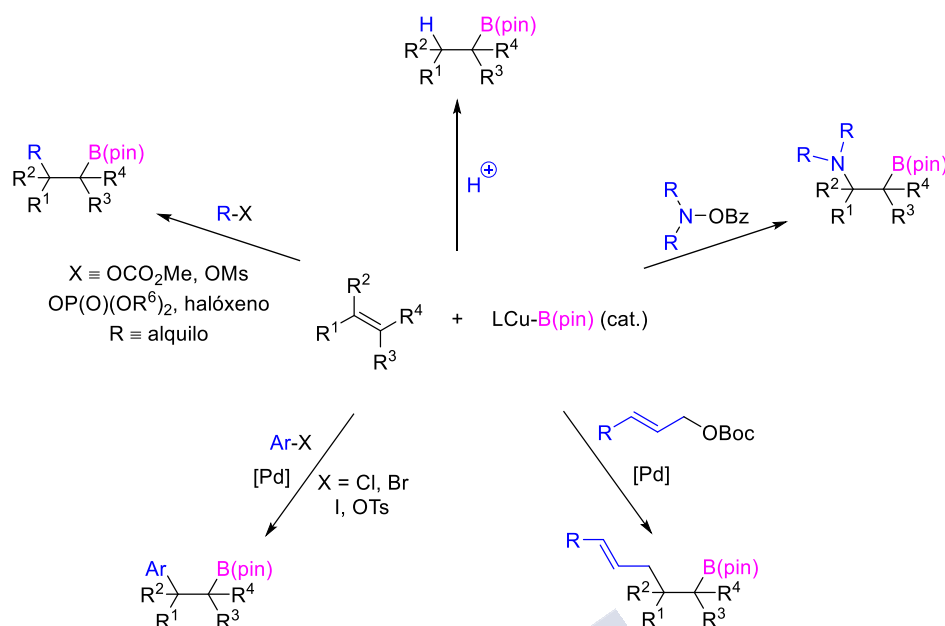
⁸⁷ (a) Lee, Y.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3160–3161. (b) Corberán, R.; Mszar, N. W.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7079–7082. (c) Meng, F.; Jang, H.; Hoveyda, A. H. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3204–3214. (d) Kubota, K.; Yamamoto, E.; Ito, H. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3527–3531. (e) Parra, A.; Amenós, L.; Guisán-Ceinos, M.; López, A.; Ruano, J. L. G.; Tortosa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15833–15836. (f) Kubota, K.; Yamamoto, E.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2635–2640.

⁸⁸ (a) Ito, H.; Kosaka, Y.; Nonoyama, K.; Sasaki, Y.; Sawamura, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7424–7427. (b) Ito, H.; Toyoda, T.; Sawamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5990–5992. (c) Zhong, C.; Kunii, S.; Kosaka, Y.; Sawamura, M.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11440–11442. (d) Kageyuki, I.; Yoshida, H.; Takaki, K. *Synthesis* **2014**, *46*, 1924–1932. (e) Kageyuki, I.; Osaka, I.; Takaki, K.; Yoshida, H. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 830–833.

⁸⁹ (a) Matsuda, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4934–4937. (b) Sakae, R.; Hirano, K.; Miura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6460–6463. (c) Nishikawa, D.; Hirano, K.; Miura, M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4856–4859.

⁹⁰ (a) Semba, K.; Nakao, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7567–7570. (b) Smith, K. B.; Logan, K. M.; You, W.; Brown, M. K. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 12032–12036. (c) Logan, K. M.; Smith, K. B.; Brown, M. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5228–5231. (d) Logan, K. M.; Brown, M. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 851–855. (e) Chen, B.; Cao, P.; Yin, X.; Liao, Y.; Jiang, L.; Ye, J.; Wang, M.; Liao, J. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2425–2429. (f) Semba, K.; Ohtagaki, Y.; Nakao, Y. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3956–3959.

⁹¹ Jia, T.; Cao, P.; Wang, B.; Lou, Y.; Yin, X.; Wang, M.; Liao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13760–13763.



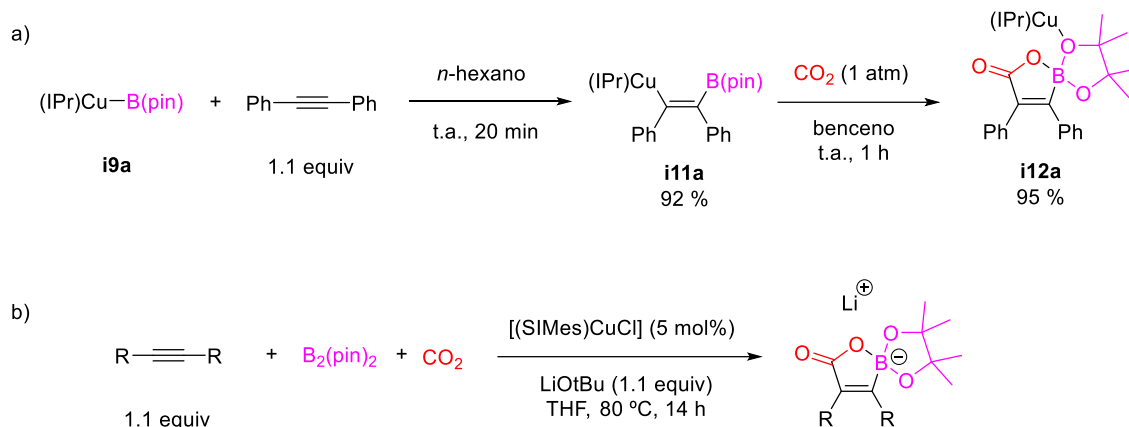
Esquema 44. Borilfuncionalización de alquenos catalizada por cobre.

3.1.2.2 Borilcupración de alquinos

No ano 2000, o grupo de Miyaura descubriu a borilcupración de enlaces $\text{C}\equiv\text{C}$ desenvolvendo unha metodoloxía de protoboración de alquinos mediante o atrapado da especie de β -borilalquenilcobre xerada de forma estequiométrica.^{82a} Pero non foi ata 2012 que Hou e colaboradores illaron por primeira vez un intermedio deste tipo.⁹² Observaron que a reacción entre **i9a** e difenilacetileno daba lugar ao complexo de β -borilalquenilcobre(I) **i11a** de maneira estereoselectiva (**Esquema 45a**). Observouse que este complexo é nucleófilo, podendo reaccionar con CO_2 para formar o produto de carboxilación **i12a**. Deste xeito, os autores desenvolveron unha boracarboxilación de alquinos catalizada por cobre empregando $\text{B}_2(\text{pin})_2$ e CO_2 , na cal o complexo de β -borilalquenilcobre é unha especie cataliticamente activa (**Esquema 45b**).

⁹² Zhang, L.; Cheng, J; Carry, B.; Hou, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14314–14317.

Reacción Tricomponente entre Alenos, Ésteres de Hidroxilamina e Bis(pinacolato) de Boro Catalizada por Cobre



Esquema 45. a) Secuencia de borilcupración do difenilacetileno e carboxilación estequiométrica. b) Boracarboxilación de alquinos catalizada por cobre.

Até o de agora, ademais do atrapado con CO₂, a borilfuncionalización de alquinos catalizada por cobre levouse a cabo con varios electrófilos diferentes, como protóns;⁹³ haluros de alquilo,⁹⁴ alquenoilo,⁹⁵ aquinilo,⁹⁶ e arilo;⁹⁷ electrófilos de tipo alilo,⁹⁸ e CO/R-I⁹⁹ (**Esquema 46**).

⁹³ (a) Jang, H.; Zhugralin, A. R.; Lee, Y.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7859–7871. (b) Yoshida, H.; Takemoto, Y.; Takai, K. *Chem. Commun.* **2014**, 8299–8302. (c) Lee, Y.; Jang, H.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18234–18235. (d) Kim, H. R.; Jung, I. G.; Yoo, K.; Jang, K.; Lee, E. S.; Yun, J.; Son, S. U. *Chem. Commun.* **2010**, 758–760. (e) Kim, H. R.; Yun, J. *Chem. Commun.* **2011**, 2943–2945. (f) Semba, K.; Fujihara, T.; Terao, J.; Tsuji, Y. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4179–4184. (g) Chae, Y. M.; Bae, J. S.; Moon, J. H.; Lee, J. Y.; Yun, J. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 843–849. (h) Moure, A. L.; Arrayás, R. G.; Cárdenas, D. J.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7219–7222. (i) Park, J. K.; Ondrusek, B. A.; McQuade, D. T. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4790–4793. (m) Sasaki, Y.; Horita, Y.; Zhong, C.; Sawamura, M.; Ito, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 2778–2782.

⁹⁴ (a) Zhou, Y.; You, W.; Smith, K. B.; Brown, M. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3475–3479. (b) Semba, K.; Nakao, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7567–7570. (c) Lesieur, M.; Bidal, Y. D.; Lazreg, F.; Nhara, F.; Cazin, C. S. J. *ChemCatChem* **2015**, *7*, 2108–2112. (d) Semba, K.; Yoshizawa, M.; Ohtagaki, Y.; Nakao, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2017**, *90*, 1340–1343.

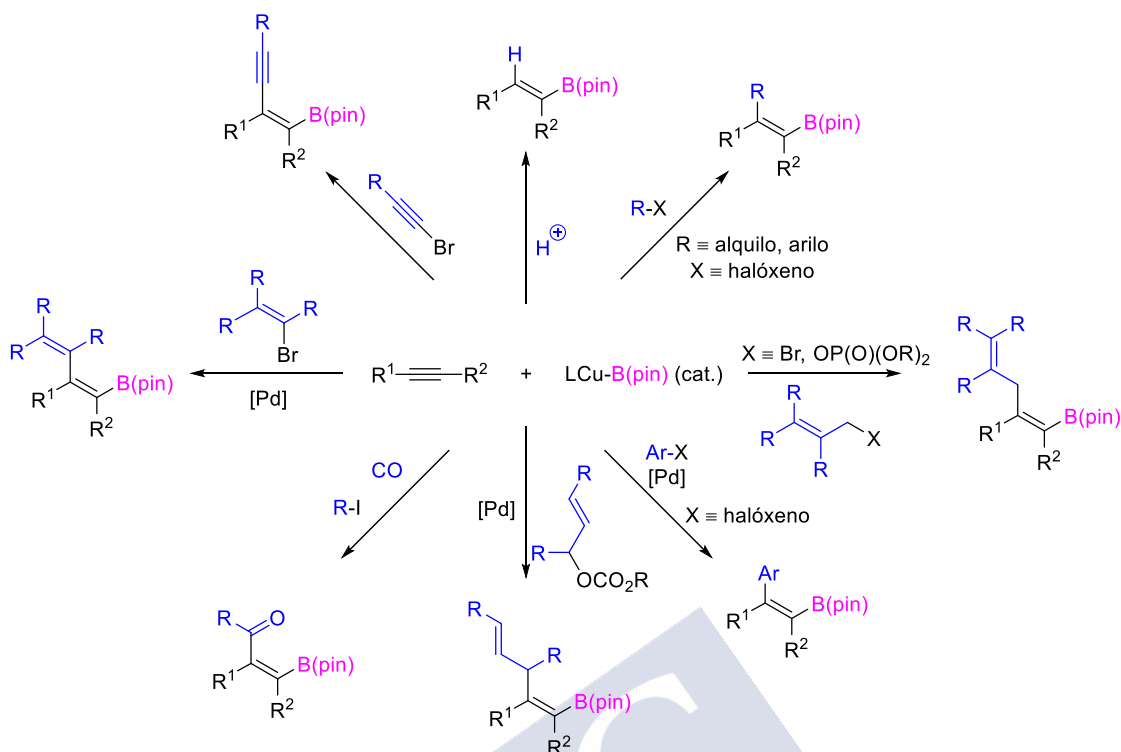
⁹⁵ Vázquez-Galiñanes, N.; Fañanás-Mastral, M. *ChemCatChem* **2018**, *10*, 4817–4820.

⁹⁶ Han, T.; Yun, J. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2104–2107.

⁹⁷ (a) Alfaro, R.; Parra, A.; Alemán, J.; García Ruano, J. L.; Tortosa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15165–15168. (b) Yoshida, H.; Kageyuki, I.; Takaki, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 952–955. (c) Kubota, K.; Iwamoto, H.; Yamamoto, E.; Ito, H. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 620–623. (d) Su, W.; Gong, T.-J.; Zhang, Q.; Zhang, Q.; Xiao, B.; Fu, Y. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 6417–6421. (e) Itoh, T.; Shimizu, Y.; Kanai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7528–7531.

⁹⁸ (a) Bin, H.-Y.; Wei, X.; Zi, J.; Zuo, Y.-J.; Wang, T.-C.; Zhong, C.-M. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 6670–6679. (b) Mateos, J.; Rivera-Chao, E.; Fañanás-Mastral, M. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 5340–5344. (c) Rivera-Chao, E.; Fañanás-Mastral, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 9945–9949.

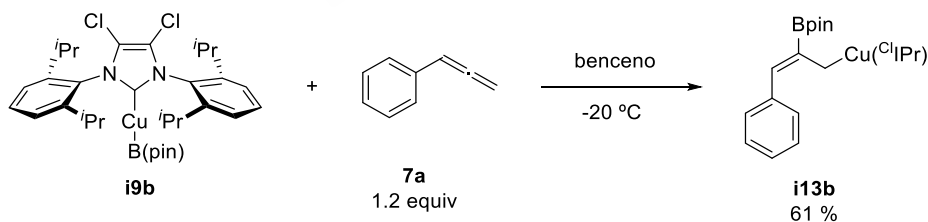
⁹⁹ Cheng, L.-J.; Mankad, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 10328–10332.



Esquema 46. Borilfuncionalización de alquinos catalizada por cobre.

3.1.2.3 Borilcupración de alenos

Tsuji e colaboradores sintetizaron por primeira vez unha especie de β -boril- σ -alilcobre mediante borilcupración de alenos (Esquema 47).⁸⁴ Observaron que o fenilaleno **7a** se insería no complexo $(^{\text{Cl}}\text{IPr})\text{CuBpin}$ **i9b** para formar o β -boril- σ -alilcobre **i13b** como único produto, dunha maneira rexio- e estereoselectiva. A estrutura de **i13b** foi confirmada por cristalografía de raios X.

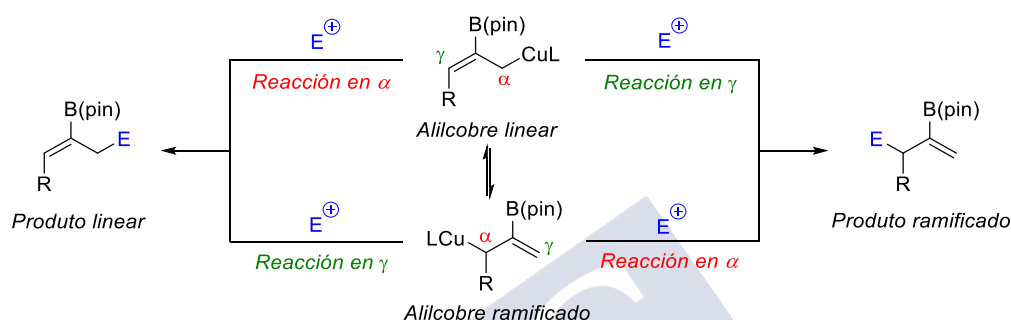


Esquema 47. Borilcupración do fenilaleno.

A diferenza das especies de β -boril alquil- e alquenilcobre, os complexos de β -boril- σ -alilcobre teñen dúas características especiais. A primeira é que existe un equilibrio entre os dous rexioisómeros que se poden formar trala borilcupración do aleno cando estes se atopan en disolución. Segundo o átomo de cobre se atope na posición terminal ou interna do alilo,

Reacción Tricomponente entre Alenos, Ésteres de Hidroxilamina e Bis(pinacolato) de Diboro Catalizada por Cobre

tratarase dun alilcobre linear ou ramificado,¹⁰⁰ respectivamente. A segunda característica fundamental destes complexos é que teñen dúas posicións nucleófilas, correspondentes aos átomos de carbono das posicións α e γ con respecto do átomo de cobre. Estas dúas características converten ás especies de alilcobre en sistemas máis complexos cando se fan reaccionar con electrófilos, pois segundo a reacción ocorra na posición α ou γ , e/ou segundo cal sexa o rexioisómero reactivo poden observarse dous produtos diferentes, que tamén denominamos como linear e ramificado (**Esquema 48**).



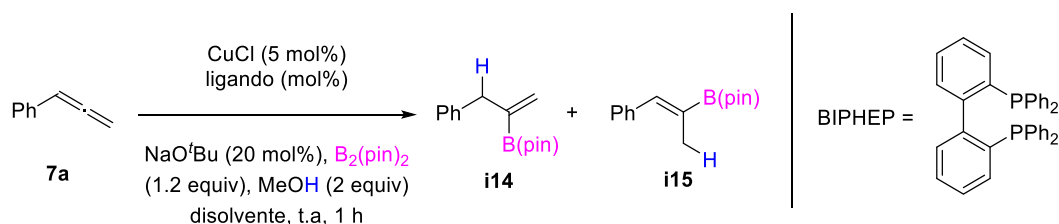
Esquema 48. Reactividade xeral dos complexos de β -boril- σ -alilcobre.

3.1.3 Protoboración de alenos catalizada por cobre

A protoboración de alenos catalizada por cobre é unha reacción na cal un complexo de β -boril- σ -alilcobre, xerado cataliticamente a partir dun aleno e unha especie de borilcobre, reacciona cun protón proveniente dun alcol. Esta reacción foi descuberta en 2012 por Yuan e Ma, os cales desenvolveron a protoboración estéreo- e rexioselectiva de alenos monosubstituídos aromáticos catalizada por complexos de cobre-fosfina.¹⁰¹ A rexioselectividade da reacción está controlada polo ligando: co emprego de bis(fosfinas) voluminosas obtiveron selectivamente o produto **i14**, mais no caso de usar monofosfinas de menor tamaño o produto maioritario era o isómero Z de **i15** (**Táboa 5**).

¹⁰⁰ Nesta tese abórdanse alenos monosubstituídos e 1,1-disubstituídos, razón pola cal se denominarán como complexos de alilcobre linear e ramificado a este par de rexioisómeros.

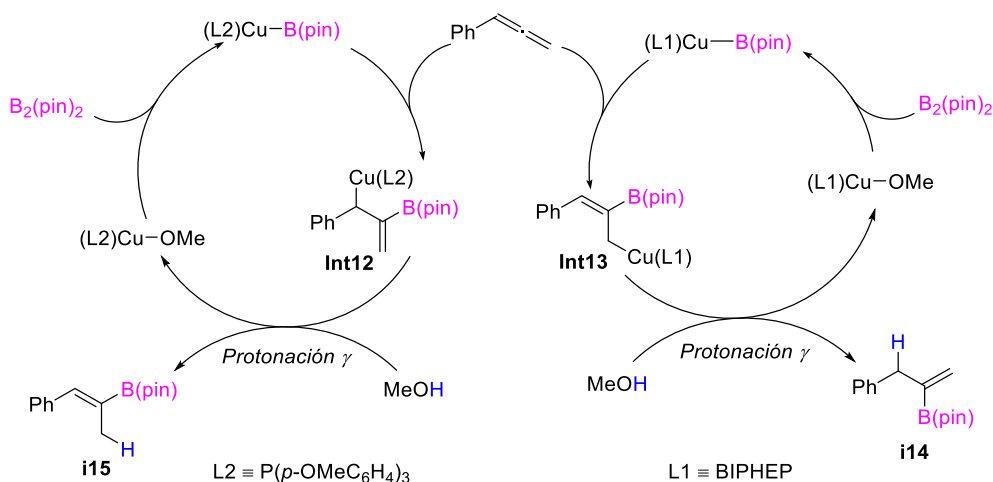
¹⁰¹ Yuan, W.; Ma, S. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1867–1872.

Táboa 5. Protoboración de alenos rexiodiverxente catalizada por complexos de cobre-fosfina.

Entrada	Ligando	Disolvente	i14/i15	i14 (%)	i15 (%)
1	P(<i>p</i> -OMeC ₆ H ₄) ₃	Et ₂ O	0:100	-	72
2	BIPHEP	CH ₂ Cl ₂	93:7	69	-

Baseándose nas súas observacións, os autores propuxeron un mecanismo para explicar a formación dos alquenilboronatos **i14** e **i15**, así como a rexioselectividade observada (**Esquema 49**). En primeiro lugar, a inserción do aleno no complexo de borilcobre LCu–B(pin) ocorre de forma que o átomo de boro queda sempre unido ao carbono central: no caso do ligando monodentado P(*p*-OMeC₆H₄)₃ a reacción ten lugar no enlace C=C interno para formar o **Int12**, mentres que coa fosfina bidentada BIPHEP o borilcobre engádese ao enlace C=C terminal dando lugar a **Int13**. Despois, a protonación γ dos alilcobre intermedios **Int12** e **Int13** orixina os produtos **i15** e **i14**, respectivamente, coa formación consecutiva de LCu–OMe, o cal reacciona con B₂(pin)₂ para rexenerar a especie cataliticamente activa LCu–B(pin). O impedimento estérico dos ligandos determina a rexioselectividade na borilcupración do aleno.

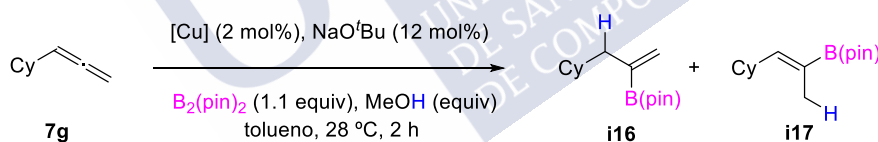
Reacción Tricomponente entre Alenos, Ésteres de Hidroxilamina e Bis(pinacolato) de Diboro Catalizada por Cobre



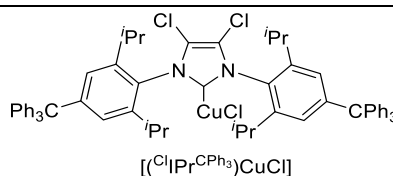
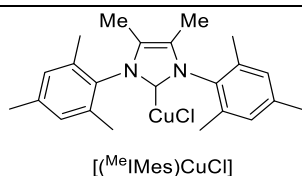
Esquema 49. Mecanismo proposto por Yuan e Ma para a protoboración rexioldiverxente de alenos catalizada por cobre.¹⁰¹

Tan só un ano máis tarde, Tsuji e colaboradores desenvolveron unha reacción similar de protoboración de alenos rexioldiverxente catalizada por complexos de cobre-NHC.⁸⁴ Observaron que con NHC moi voluminosos, coma o ^{Cl}IPr₃CPh₃, formábase maioritariamente o produto **i16**, mentres que con ligandos menos impedidos, coma o ^{Me}IMes, o produto maioritario era **i17** (Táboa 6).

Táboa 6. Protoboración de alenos rexioldiverxente catalizada por complexos de cobre-NHC.

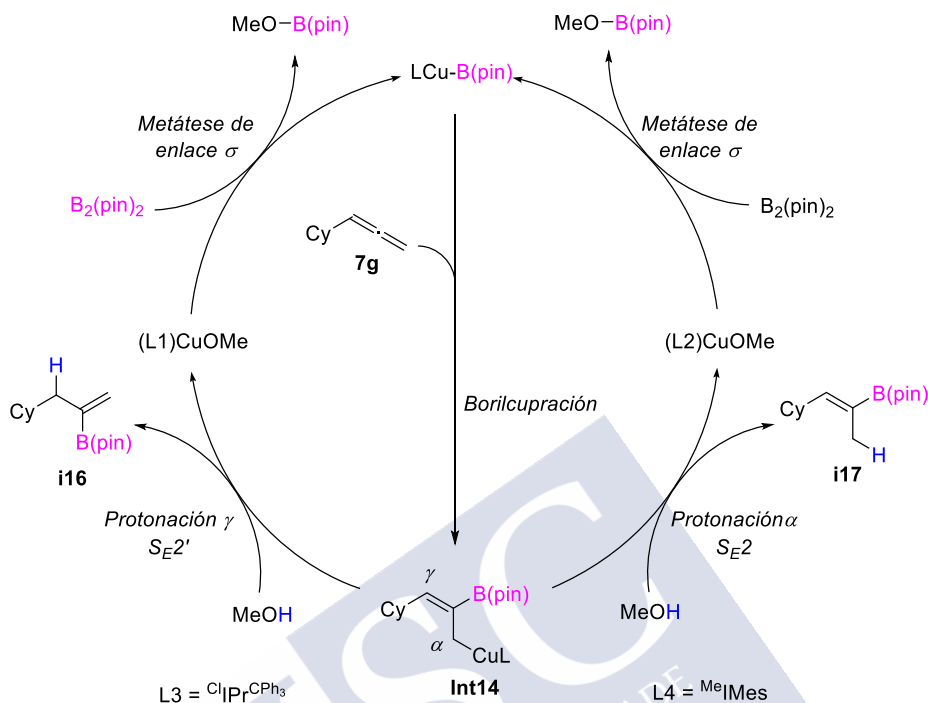


Entrada	[Cu]	Equiv. MeOH	i16 / i17	i16 (%)	i17 (%)
1	[^{Me} IMes)CuCl]	4	1:99	-	90
2	[^{Cl} IPr ₃ CPh ₃)CuCl]	2	99:1	94	-



Os autores explican a formación dos produtos e a rexioldiverxencia da reacción mediante un mecanismo diferente ao proposto por Yuan e Ma. Neste traballo propónse a formación dun único complexo de alilcobre **Int14** con ámbolos dous ligandos, L3 e L4, na etapa inicial de borilcupración do aleno (**Esquema 50**). **Int14** evoluciona mediante protonación na posición γ co ligando voluminoso L3 para formar o alquenilboronato **i16**. Pola contra, co

ligando pouco impedido estericamente L4 a protonación ocorre na posición α dando lugar ao produto **i17**. Ámbolos dous procesos conducen a un complexo LCuOMe que, mediante metátese de enlace σ , rexenera a especie de borilcobre cataliticamente activa.



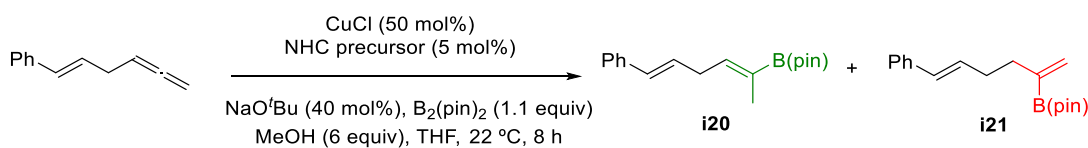
Esquema 50. Mecanismo proposto por Tsuji e colaboradores para a protoboración rexiodiverxente de alenos catalizada por cobre.⁸⁴

De maneira case simultánea á publicación deste traballo, Hoveyda e colaboradores desenvolveron unha reacción similar de protoboración de alenos rexiodiverxente catalizada por complexos de cobre-NHC.¹⁰² No caso de empregar o ligando pequeno L5 obtense selectivamente o alqueno interno **i20**, mais co ligando voluminoso L6 o produto maioritario é o alquenilboronato con enlace C=C terminal **i21** (Táboa 7).

¹⁰² Meng, F.; Jung, B.; Haeffner, F.; Hoveyda, A. H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1414–1417.

Reacción Tricomponente entre Alenos, Ésteres de Hidroxilamina e Bis(pinacolato) de Diboro Catalizada por Cobre

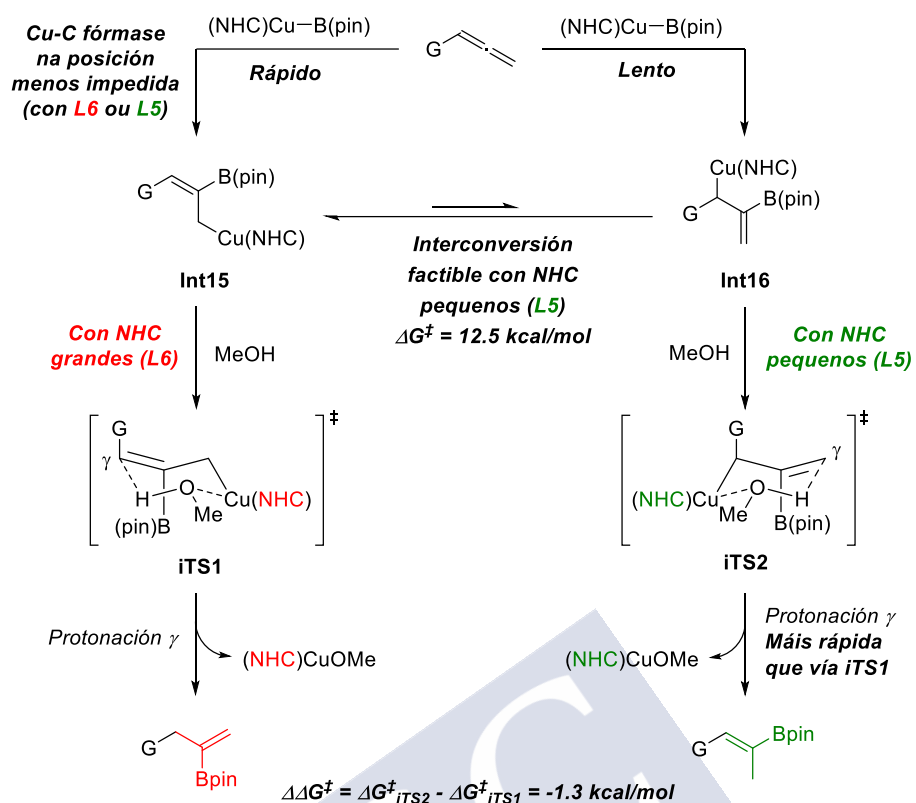
Táboa 7. Protoboración de alenos rexiodiverxente catalizada por complexos de cobre-NHC.



Entrada	Precursor NHC	Conversión (%)	i20/i21 (%)	Relación i20/i21
1	 L5	79	62	6:94
2	 L6	>98	73	90:10

Os autores propoñen un mecanismo diferente aos de Tsuji e Ma para explicar a formación dos distintos alquenilboronatos así como a rexiodiverxencia (**Esquema 51**). Tanto co ligando L5 como co L6, a inserción pola posición menos impedida do aleno monosubstituído forma o alilcobre linear **Int15**. A ulterior protonación γ , que transcorre a través do estado de transición cíclico de 6 membros **iTS1**, conduce ao alquenilcobre 1,1-disubstituído **i21**. Mais o último paso desta ruta ocorre principalmente con ligandos voluminosos, coma L6, xa que cun catalizador máis pequeno, coma o derivado de L5, a conversión do complexo **Int15** ao isómero ramificado **Int16** está suficientemente favorecida. Os estudos computacionais levados a cabo polos autores poñen de manifesto que o alilcobre **Int16** é máis alto en enerxía que o seu isómero linear **Int15** e experimenta unha protonación γ máis rápida que este a través do estado de transición **iTS2** para formar o alquenilcobre trisubstituído **i20**. Como os autores supoñen que a barreira enerxética do equilibrio entre **Int15** e **Int16** é moito menor que as barreiras para a protonación de ámbolos dous alilcobre, **Int16** reaccionaría preferentemente segundo o principio de Curtin-Hammet.¹⁰³

¹⁰³ Carey, Francis A.; Sundberg, Richard J. *Advanced Organic Chemistry Part A Structure and Mechanisms* (2nd ed.); Plenum Press: New York, 1984.



Esquema 51. Mecanismo proposto por Hoveyda e colaboradores para a protoboración rexiodiverxente de alenos catalizada por cobre.¹⁰²

Reacción Tricomponente entre Alenos, Ésteres de Hidroxilamina e Bis(pinacolato) de Diboro Catalizada por Cobre

O grupo de Hoveyda desenvolveu unha variante enantioselectiva desta metodoloxía empregando alenos 1,1-disubstituídos e ligandos quirais, tanto de tipo NHC como bis(fosfina) (**Táboa 8**).¹⁰⁴ O máis habitual é que a borilcupración do aleno ocorra para formar os intermedios de alilcobre linear e ramificado, nos cales o grupo B(pin) se atopa no carbono central, e a protonación en γ destes dea lugar aos produtos **i22** e **i23**. Porén, nesta reacción obsérvase trazas do produto **i24**, o cal xorde dunha inserción do enlace C=C do aleno no enlace Cu–B que sitúa ao grupo B(pin) no carbono terminal e o átomo de Cu na posición central, xerando así un complexo de alquenilcobre que tan só tería a posibilidade de protonarse no C_{sp²} directamente unido ao cobre.

Táboa 8. Protoboración enantioselectiva de alenos catalizada por cobre.

Entrada	Ligando	Conversión (%)	i22 (%)	Relación i22/i23/i24	r.e.
1		97	53	91:3:6	7:93
2		>98	79	>98:2:2	95:5

r.e. = relación enantiomérica

3.1.4 Carboboración de alenos catalizada por cobre

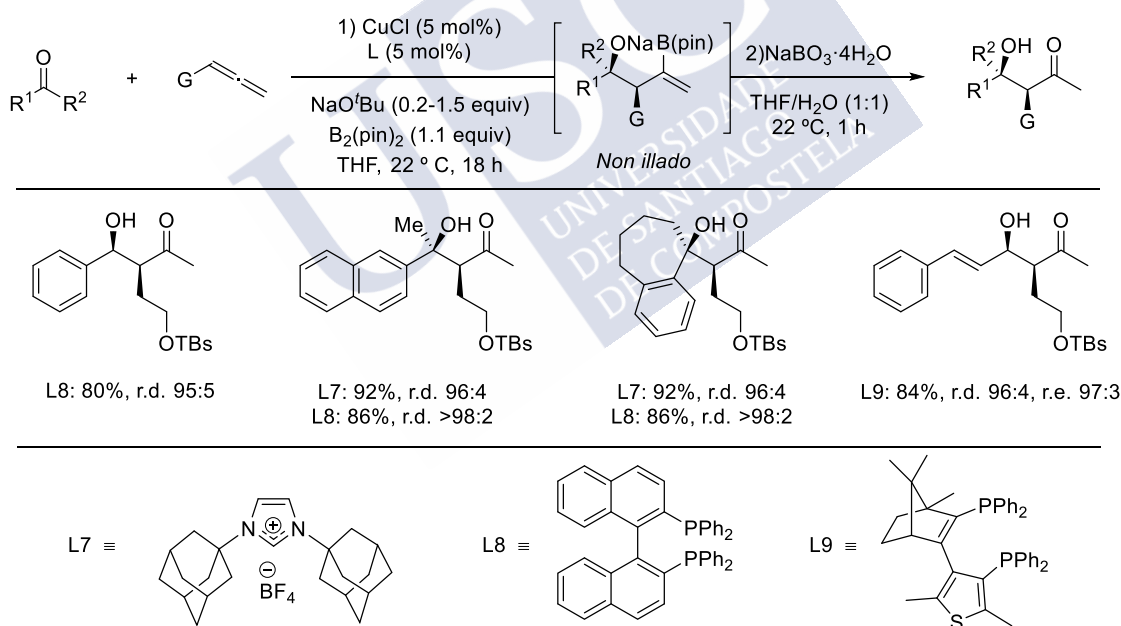
A carboboración de alenos catalizada por cobre consiste na formación catalítica dun complexo de β -boril- σ -alilcobre mediante a reacción entre un aleno e unha especie de borilcobre seguida da adición a un electrófilo carbonado. A diferenza da protoboración de alenos, a carboboración é un proceso máis complexo debido a que se poden observar rexioselectividades (α ou γ) e/ou mecanismos de reacción diferentes dependendo do tipo

¹⁰⁴ Jang, H.; Jung, B.; Hoveyda, A. H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4658–4661.

electrófilo, así como a aparición de novos estereocentros e, polo tanto, de diastereoisómeros e/ou de enantiómeros.

3.1.4.1 Acoplamento borilante de alenos con compostos carbonílicos catalizado por cobre

Hoveyda e colaboradores estudaron a reacción entre alenos, $B_2(\text{pin})_2$ e electrófilos de tipo carbonilo, desenvolvendo a alilboración de aldehidos e cetonas catalizada por cobre (**Esquema 52**).¹⁰⁵ Esta metodoloxía permite a síntese de β -hidroxicetonas de maneira rexio-, diastéreo- e enantioselectiva en dúas etapas: na primeira etapa de alilboración do aldehido ou cetona de partida xérase un β -alcoxialquenilboronato, que se oxida *in situ* para obter a β -hidroxicetona final. O proceso pode ser catalizado tanto por complexos cobre-NHC como cobre-bis(fosfina) e empregarse aldehidos e cetonas con substituíntes aromáticos e alifáticos, así como cetonas cíclicas ou α,β -insaturadas. No caso de empregar unha bis(fosfina) quiral como ligando, obtéñense os produtos con excelentes enantioselectividades.



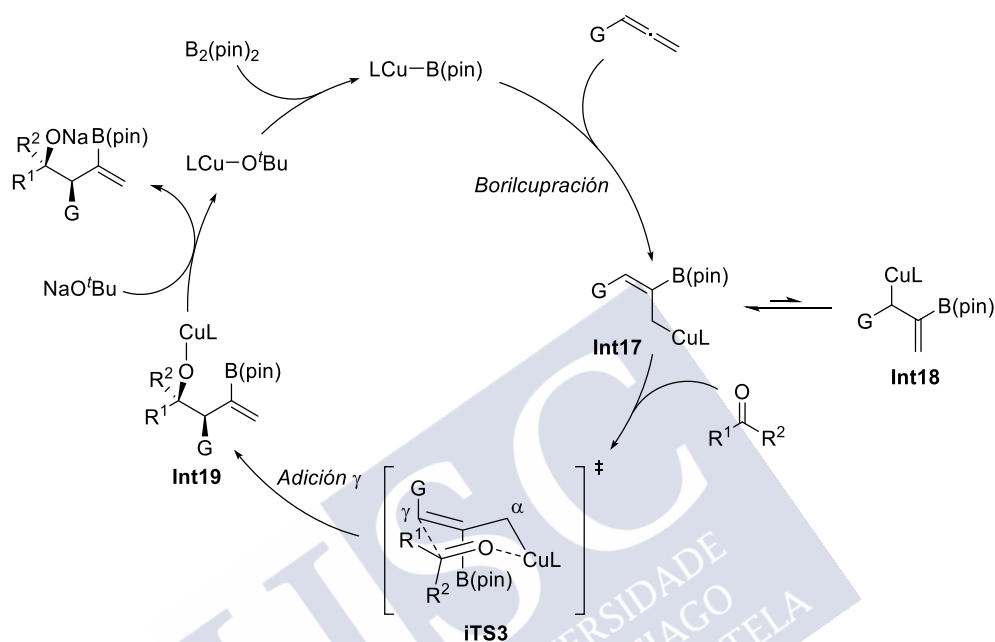
Esquema 52. Alilboración de aldehidos e cetonas catalizada por cobre.

No **Esquema 53** represéntase o mecanismo proposto por Hoveyda e colaboradores para esta reacción. O complexo de borilcobre, xerado *in situ* de forma catalítica, experimenta a inserción rexioselectiva do aleno para formar o alilcobre linear **Int17**, o cal é posible que estea en equilibrio co isómero ramificado **Int18**. A continuación, o aldehido ou cetona reacciona na

¹⁰⁵ Meng, F.; Jang, H.; Jung, B.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 5046–5051.

Reacción Tricomponente entre Alenos, Ésteres de Hidroxilamina e Bis(pinacolato) de Diboro Catalizada por Cobre

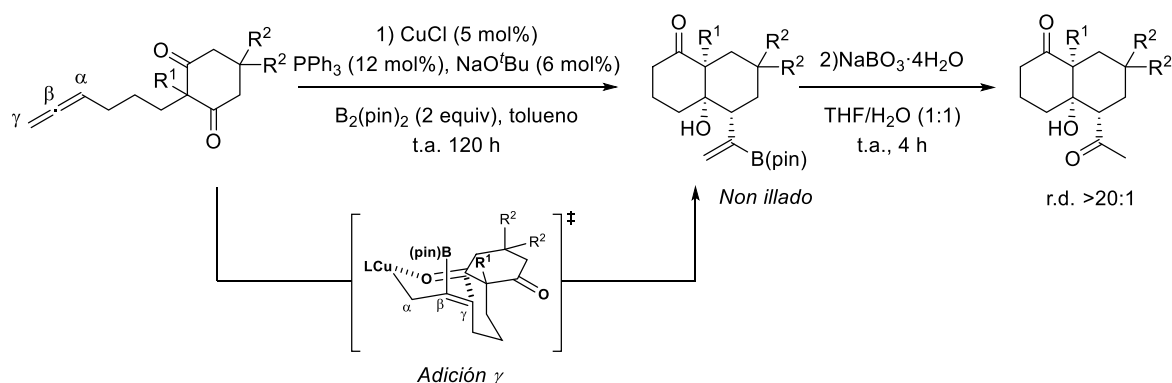
posición γ do alilcobre **Int17** a través do estado de transición cíclico de 6 membros **iTS3**, estabilizado pola coordinación do carbonilo ao Cu, para formar o alcóxido de cobre **Int19**. A reacción de **Int19** co NaO^tBu libera o β -alcoxialquenilboronato xerando LCu–O^tBu que, mediante metátese de enlaces σ , rexenera o borilcobre inicial.



Esquema 53. Mecanismo proposto para a alilboración de aldehidos e cetonas catalizada por cobre.¹⁰⁵

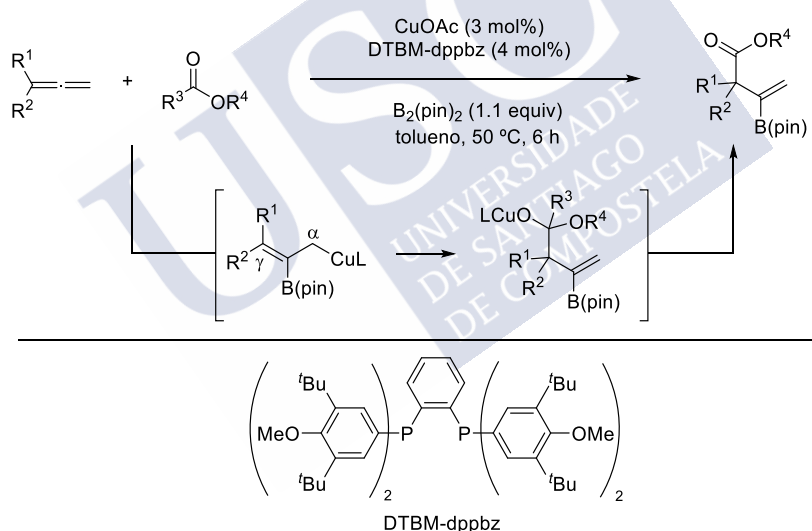
O grupo de Tian desenvolveu unha versión intramolecular da alilboración de cetonas catalizada por cobre.¹⁰⁶ A borilcupración de alenociclohexanodionas xeraría un β -borilalilcobre por cuxa posición γ se engadiría á cetona formando *cis*-decalinois de maneira diastereoselectiva (**Esquema 54**). A oxidación *in situ* do alquenilboronato resultante conduce á formación da correspondente cetona.

¹⁰⁶ Zhao, Y.-S.; Tang, X.-Q.; Tao, J.-C.; Tian, P.; Lin, G.-Q. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 4400–4404.



Esquema 54. Borilación/ciclación diastereoselectiva catalizada por cobre de alenociclohexanodionas para a síntese de *cis*-decalinois.

Entre 2017 e 2018, o grupo de Tsuji desenvolveu unha borilforacilación de alenos catalizada por cobre, un proceso que consiste na reacción dun β-boril-σ-alilcobre cun éster de alquilo para formar β-acilalquenilboronatos (**Esquema 55**).¹⁰⁷ O alilcobre intermedio reacciona co éster mediante un mecanismo de adición-eliminación en posición γ.



Esquema 55. Borilformilación de alenos catalizada por cobre.

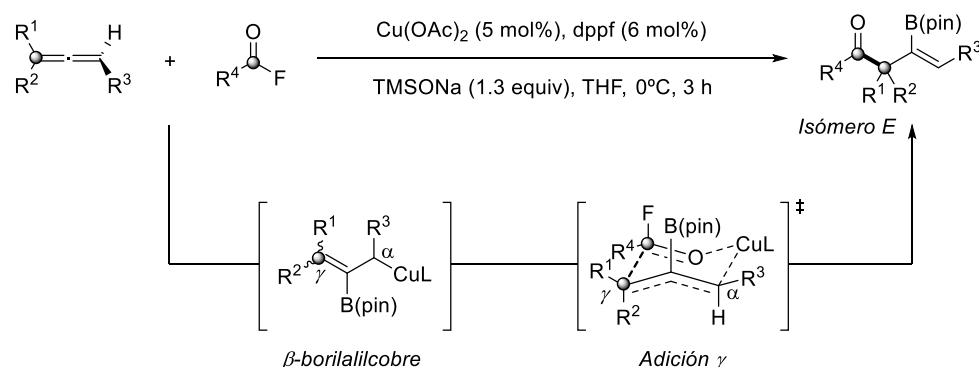
Asemade, Riant e colaboradores estudaron a adición catalítica de complexos de β-borilalilcobre a fluoruros de acilo, desenvolvendo unha metodoloxía de borilacilación de alenos catalizada por cobre (**Esquema 56**).¹⁰⁸ A borilcupración do aleno xera un β-borilalilcobre co centro metálico na posición menos impedida estericamente. Este intermedio reacciona na súa

¹⁰⁷ (a) Fujihara, T.; Sawada, A.; Yamaguchi, T.; Tani, Y.; Terao, J.; Tsuji, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1539–1543. (b) Sawada, A.; Fujihara, T.; Tsuji, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2621–2625.

¹⁰⁸ Boreux, A.; Indukuri, K.; Gagosz, F.; Riant, O. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 8200–8204.

Reacción Tricomponente entre Alenos, Ésteres de Hidroxilamina e Bis(pinacolato) de Diboro Catalizada por Cobre

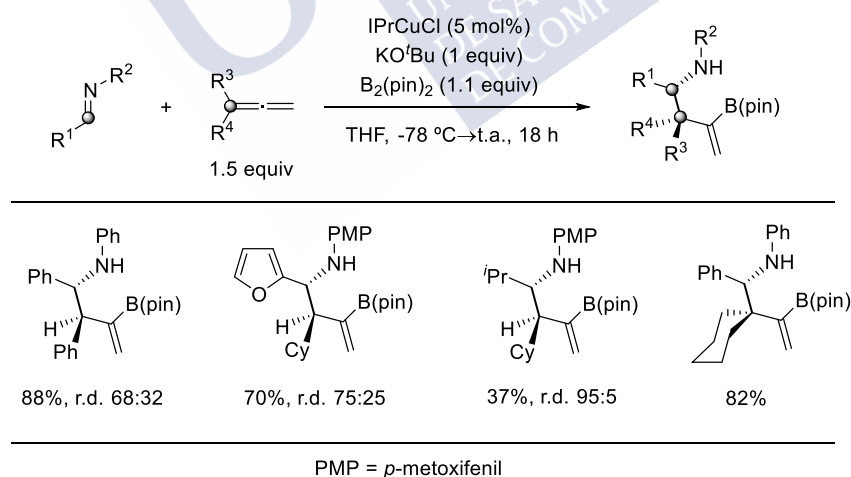
posición γ co fluoruro de acilo a través dun estado de transición cíclico de 6 membros para formar o β -acilalquenilboronato final.



Esquema 56. Borilalación de alenos con fluoruros de acilo catalizada por cobre.

3.1.4.2 Acoplamento borilante de alenos con iminas catalizado cobre

O grupo de Procter foi o primeiro en empregar iminas como electrófilos en procesos que implican intermedios de tipo β -boril- σ -alilcobre levando a cabo o acoplamento cruzado tricomponente de alenos, iminas e $\text{B}_2(\text{pin})_2$ catalizado por complexos de cobre-NHC.¹⁰⁹ Esta reacción dá lugar a β -aminoalquenilboronatos con diferente grao de substitución e con rexioselectividades de moderadas a excelentes (**Esquema 57**).

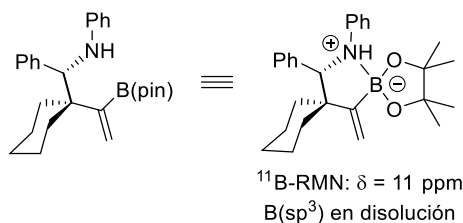


Esquema 57. Acoplamento cruzado tricomponente de alenos, iminas e $\text{B}_2(\text{pin})_2$ catalizado por cobre.

A estrutura destes produtos foi determinada por cristalografía de raios X. Mediante este experimento non se observa interacción algunha entre os átomos de N e B, mais o espectro de ^{11}B -RMN amosa un desprazamento químico de 11 ppm para o núcleo de B, o que indica unha

¹⁰⁹ Rae, J.; Yeung, K.; McDouall, J. J. W.; Procter, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 1102–1107.

hibridación sp^3 deste átomo en disolución (**Esquema 58**).¹¹⁰ A explicación que os autores lle dan a este feito é que o enlace N–B se rompe no proceso de cristalización, aínda que se mantén en disolución.

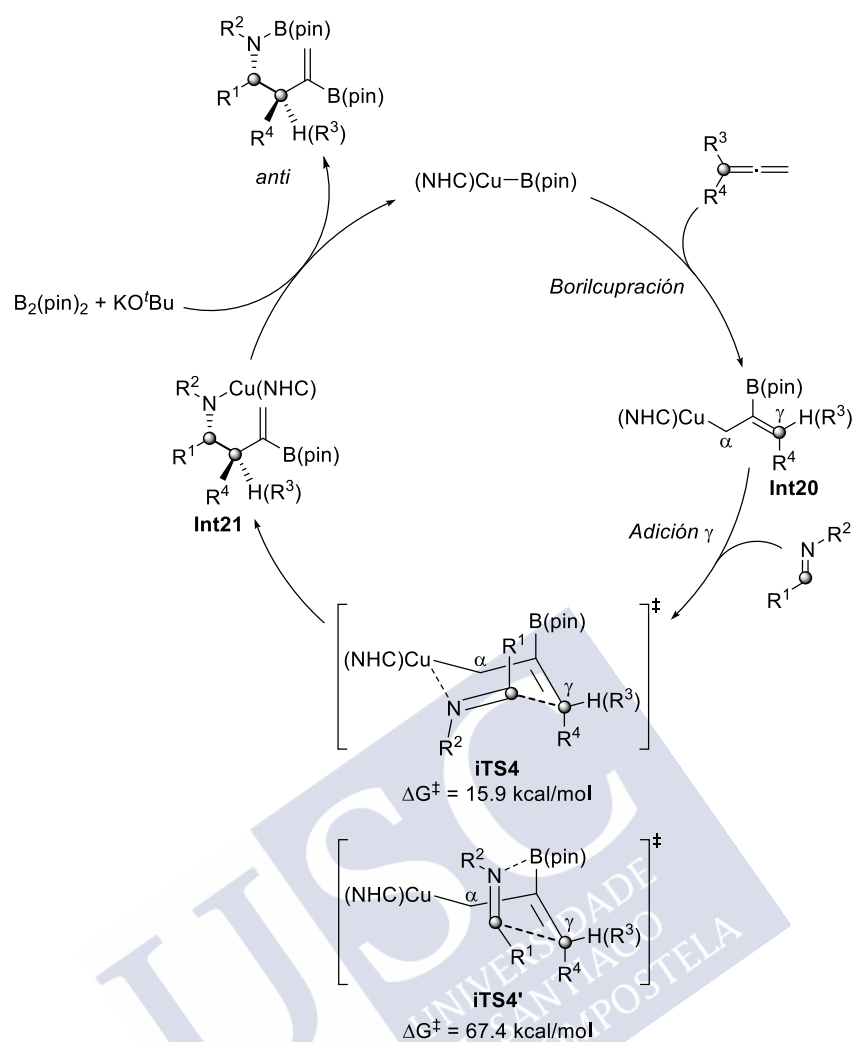


Esquema 58. Estrutura dun β -aminoalquenilboronato cos datos de ¹¹B-RMN.

Baseándose nas súas observacións experimentais e nos estudos mecanísticos, os autores propuxeron o mecanismo representado no **Esquema 59** para esta transformación.¹⁰⁸ A especie de borilcobre, xerada cataliticamente, experimenta a inserción rexioselectiva do aleno para formar o complexo de β -borilalilcobre linear **Int20**. A continuación, a imina reacciona co alilcobre na posición γ para dar o complexo **Int21**. Os estudos computacionais levados a cabo para esta etapa γ apoian a hipótese de que a adición γ ten lugar a través do estado de transición cíclico de 6 membros **iTS4**, o cal está estabilizado pola coordinación do N da imina ao Cu. Contemplouse a posibilidade de que a adición γ transcorra a través do estado de transición de 5 membros **iTS4'**, que presentaría unha interacción N–B, mais isto suporía unha enerxía de activación moi elevada. **iTS4** adopta unha conformación tal que as repulsións estéricas entre os substituíntes do alilcobre e da imina sexan mínimas, un razoamento que explica a formación do β -aminoalquilboronato *anti* como produto maioritario. Finalmente, o complexo de cobre-amina **Int21** reacciona co $B_2(\text{pin})_2$ e o KO^tBu liberando o produto final e rexenerando a especie cataliticamente activa.

¹¹⁰ Os sinais dos ésteres borónicos de tipo $RB(OR')_2$ atópanse na rexión de 25–35 ppm nos espectros de ¹¹B-RMN. A adición dun ligando ou base ao orbital p baleiro do boro está relacionado co desprazamento deste sinal a campo alto. Os ésteres borónicos cuaternarizados pola coordinación de aminas atópanse na rexión de 10–20 ppm.

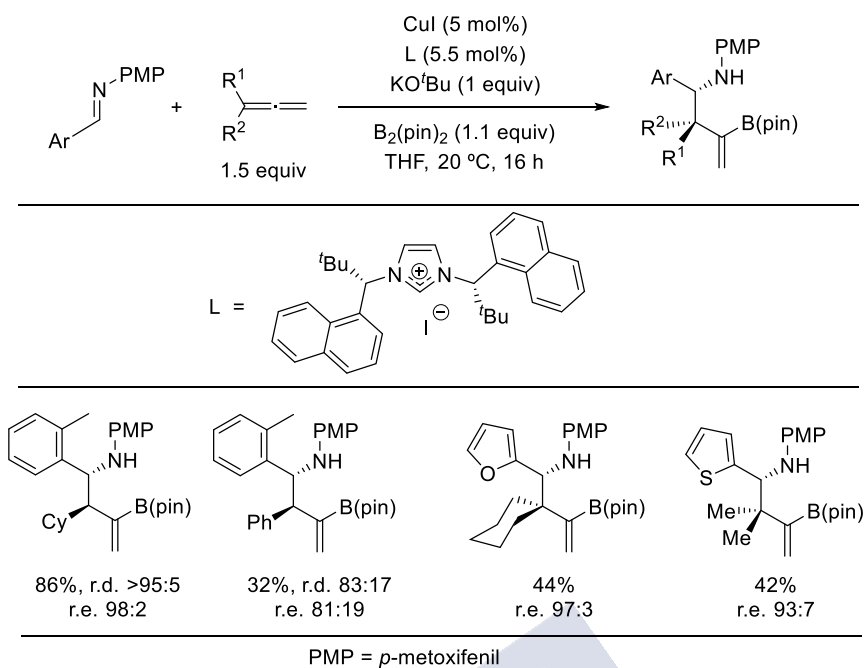
Reacción Tricomponente entre Alenos, Ésteres de Hidroxilamina e Bis(pinacolato) de Boro Catalizada por Cobre



Esquema 59. Mecanismo propuesto para o acoplamiento cruzado tricomponente de alenos, iminas e $B_2(\text{pin})_2$ catalizado por cobre.¹⁰⁹

O mesmo grupo de investigación desenvolveu unha variante enantioselectiva desta reacción empregando ligandos de tipo NHC quirais.¹¹¹ Así, obtivéronse os β -aminoalquenilboronatos con excelentes enantioselectividades e mantendo, en moitos casos, excelentes diastereoselectividades (**Esquema 60**).

¹¹¹ Yeung, K.; Ruscoe, R. E.; Rae, J.; Pulis, A. P.; Procter, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 11912–11916.

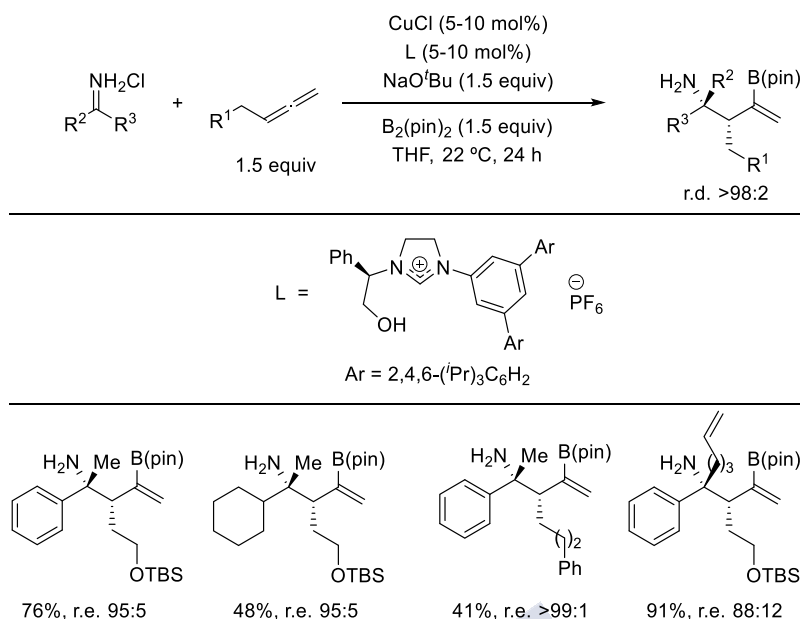


Esquema 60. Acoplamiento cruzado tricomponente enantioselectivo de alenos, iminas e B₂(pin)₂ catalizado por cobre.

Hoveyda e colaboradores estenderon a adición alílica de β-boril-σ-alilcobre de forma enantio- e diastereoselectiva a iminas desprotexidas empregando cloruros de iminio e ligandos NHC quirais.¹¹² Este método permite obter β-aminoalquenilboronatos co grupo amino primario sobre carbonos cuaternarios (**Esquema 61**).

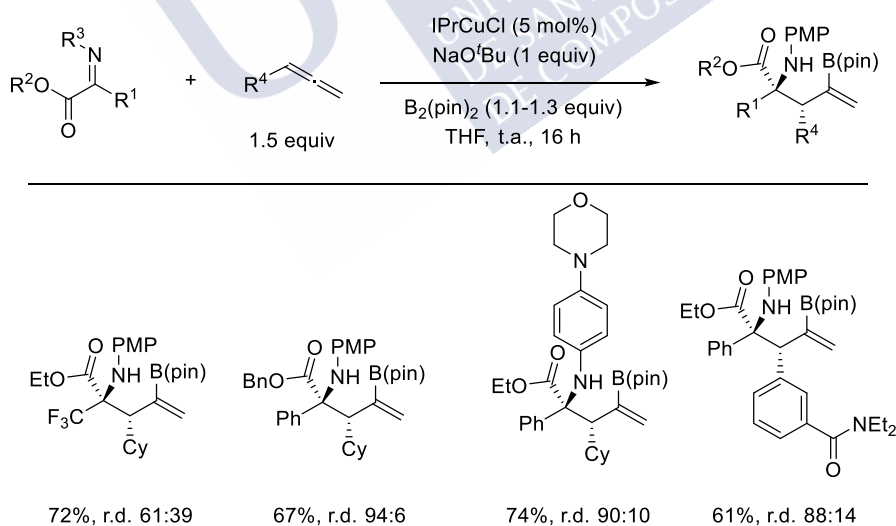
¹¹² Jang, H.; Romiti, F.; Torker, S.; Hoveyda, A. H. *Nat. Chem.* **2017**, 9, 1269–1275.

Reacción Tricomponente entre Alenos, Ésteres de Hidroxilamina e Bis(pinacolato) de Diboro Catalizada por Cobre



Esquema 61. Adición alílica enantio- e diastereoselectiva a iminas desprotejidias catalizada por cobre.

Xa no ano 2019, o grupo de Procter completou o estudo desta reacción tricomponente empregando α -iminoésteres como substancias de partida, logrando sintetizar así α -aminoésteres que conteñen a unidade de alquénilboronato no que se xerou un centro cuaternario a partir do carbono imínico (**Esquema 62**).¹¹³

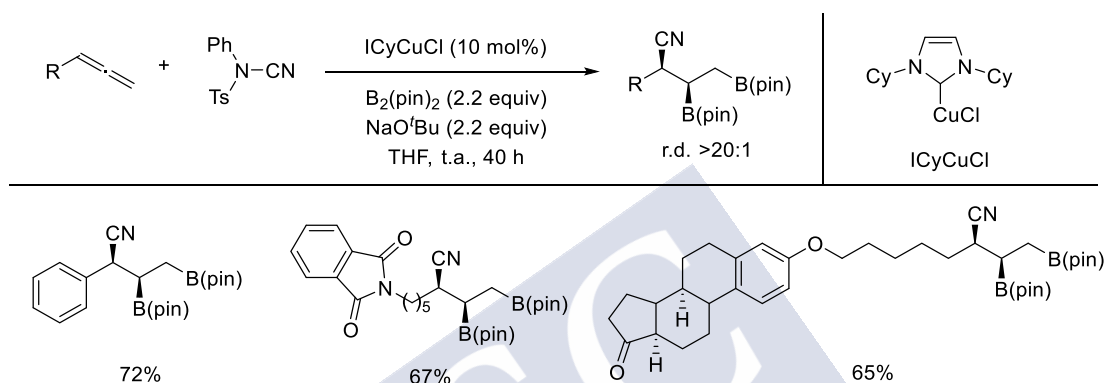


Esquema 62. Acoplamento cruzado tricomponente de alenos, α -iminoésteres e $\text{B}_2(\text{pin})_2$ catalizado por cobre.

¹¹³ Yeung, K.; Talbot, F. J. T; Howell, G. P.; Pulis, A. P.; Procter, D. J. *ACS. Catal.* **2019**, 9, 1655–1661.

3.1.4.3 Acoplamento borilante de alenos con *N*-ciano-*N*-fenil-*p*-metilbencenosulfonamida (NCTS) catalizado por cobre

No ano 2016, Zhao e Montgomery investigaron a adición catalítica de complexos de β -boril- σ -alilcobre a *N*-ciano-*N*-fenil-*p*-metilbencenosulfonamida (NCTS),¹¹⁴ un electrófilo empregado como reactivo de cianación ao comportarse como un catión cianilo.¹¹⁵ Os autores deste traballo desenvolveron unha metodoloxía de cianación/diborilación de alenos catalizada por complexos de cobre-NHC para sintetizar alcanos 1,2,3-trifuncionalizados (**Esquema 63**).

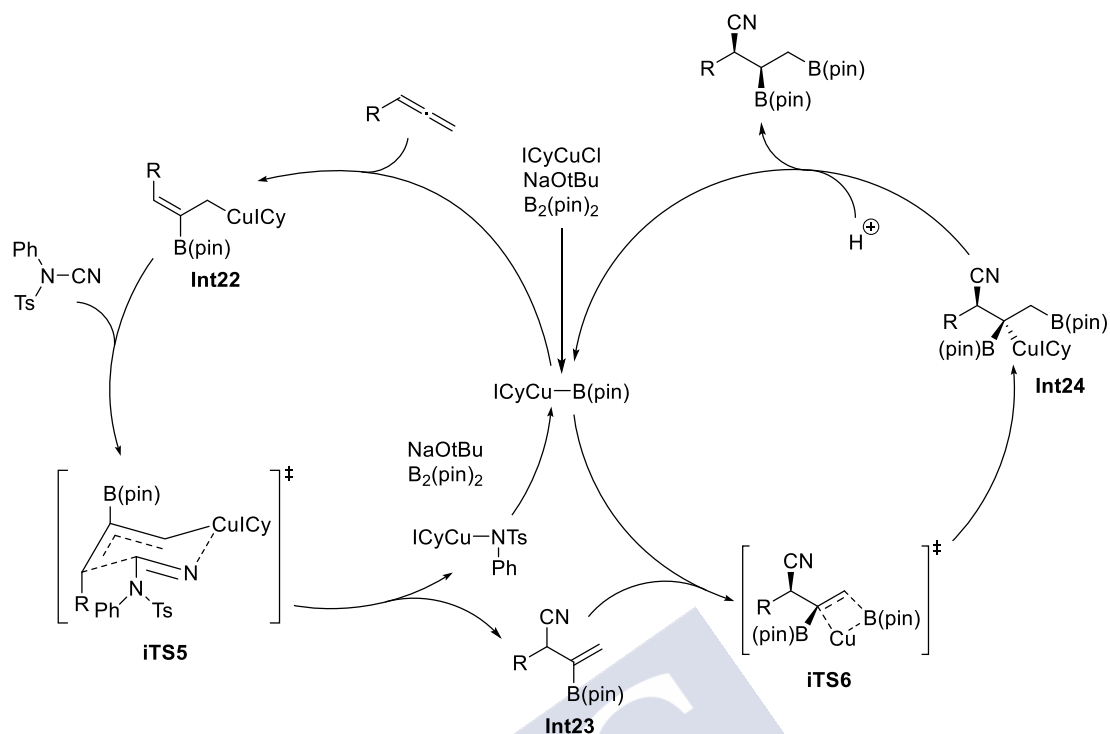


Esquema 63. Cianación/diborilación de alenos con *N*-ciano-*N*-fenil-*p*-metilbencenosulfonamida (NCTS) catalizada por ICyCuCl.

Baseándose nas súas observacións, Zhao e Montgomery propuxeron un mecanismo para explicar esta transformación (**Esquema 64**). Inicialmente, fórmase a especie cataliticamente activa ICyCuB(pin) *in situ* a partir de ICyCuCl, NaO'Bu e B₂(pin)₂. Deseguido, a borilcupración do aleno xeraría o alilcobre linear **Int22**, que reacciona con NCTS, liberando o α -cianoalquenilboronato **Int23**, para formar o complexo ICyCuNTsPh. Para esta etapa de cianación, os autores propoñen o estado de transición cíclico de 6 membros **iTS5**, estabilizado pola coordinación do N do grupo ciano ao Cu. ICyCuNTsPh reacciona con NaO'Bu e B₂(pin)₂ para rexenerar a especie de borilcobre cataliticamente activa, a cal se engade ao alquenilboronato **Int23** de maneira rexioselectiva dando lugar ao intermedio diborilado **Int24**. Trala subseguinte protonólise de **Int24** fórmase o produto final 1,2,3-trifuncionalizado, á vez que se rexenera de novo a especie cataliticamente activa.

¹¹⁴ Zhao, W.; Montgomery, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9763–9766.

¹¹⁵ Mo, S. *Synlett* **2014**, 25, 1337–1338.

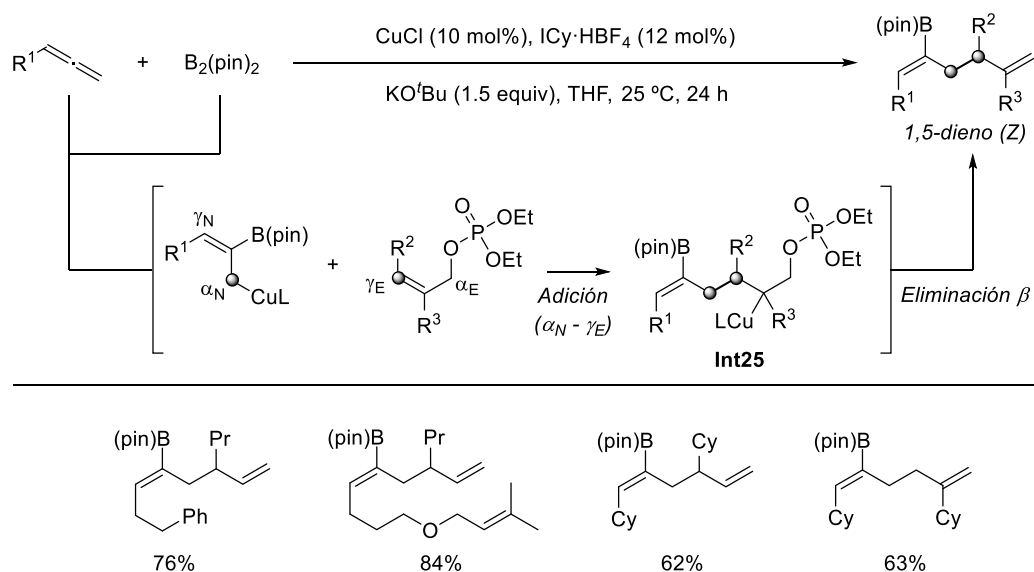


Esquema 64. Mecanismo proposto para a cianación/diborilación de alenos con NCTS catalizada por ICyCuCl.

3.1.4.4 Acoplamentos borilantes de alenos con fosfatos de alilo

En 2014, o grupo de Tsuji desenvolveu unha reacción de acoplamento borilante de alenos catalizado por cobre na cal emprega fosfatos de alilo como electrófilos.¹¹⁶ Este acoplamento entre alilos nucleófilos e alilos electrófilos proporciona 1,5-dienos borilados con excelentes estéreo- e rexioselectividades (**Esquema 65**). Os alilos, xa sexan nucleófilos ou electrófilos, teñen dúas posicións reactivas: α e γ , polo que o control da rexioselectividade é crucial nos acoplamentos alilo-alilo. A diferenza das reaccións deste tipo nas que se empregan alcois, compostos carbonílicos, iminas ou NCTS, a reacción prodúcese entre a posición α do alilcobre nucleófilo (α_N) e a posición γ do fosfato de alilo electrófilo (γ_E) para formar o complexo **Int25**, que evoluciona mediante unha eliminación β para dar selectivamente o 1,5-dieno final de configuración Z.

¹¹⁶ Semba, K.; Bessho, N.; Fujihara, T.; Terao, J.; Tsuji, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 9007–9011.

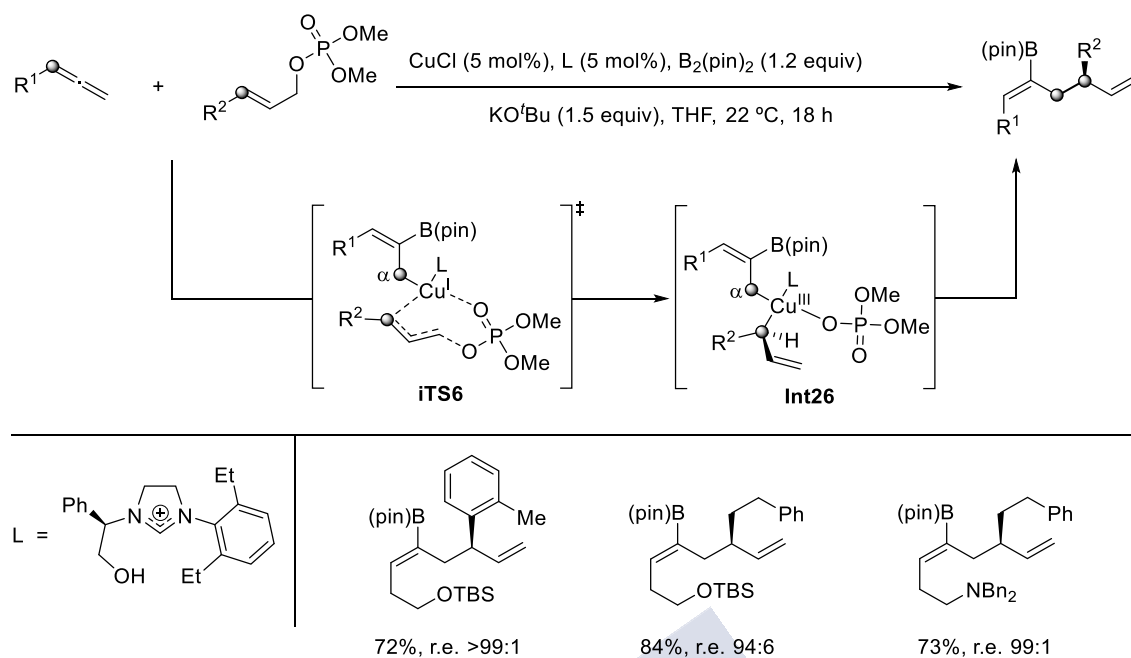


Esquema 65. Acoplamiento borilante alilo-alilo catalizado por cobre de alenos con fosfatos de alilo.

Asemade que o grupo de Tsuji, Hoveyda e colaboradores desenvolveron unha variante enantioselectiva desta reacción, empregando ligandos de tipo NHC quirais, para obter 1,5-dienos borilados con excelentes relacións enantioméricas (**Esquema 66**).¹¹⁷ Os autores propoñen un mecanismo diferente ao suxerido polo grupo de Tsuji, apoiándoo mediante cálculos computacionais: unha adición oxidante do fosfato de alilo ao alilcobre asistida polo grupo fosfato, a través do estado de transición cíclico de 7 membros **iTS6**, para formar o complexo de alil-Cu(III) **Int26**. A rápida eliminación redutora C–C conduce ao 1,5-dieno enantiomericamente enriquecido. Este mecanismo comparte unha característica fundamental coa proposta de Tsuji, xa que o intermedio de β -boril- σ -alquenilcobre tamén reacciona na posición α .

¹¹⁷ Meng, F.; McGrath, K. P.; Hoveyda, A. H. *Nature* **2014**, 513, 367–374.

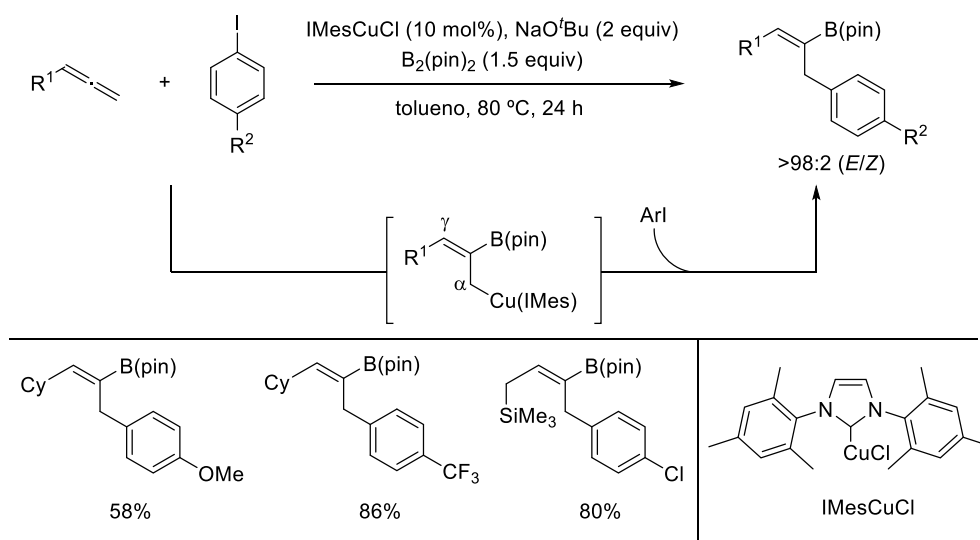
Reacción Tricomponente entre Alenos, Ésteres de Hidroxilamina e Bis(pinacolato) de Diboro Catalizada por Cobre



Esquema 66. Acoplamiento borilante alilo-alilo enantioselectivo catalizado por cobre de alenos con fosfatos de alilo.

3.1.4.5 Arilboración de alenos catalizada por cobre

Brown e colaboradores desenvolveron a arilboración de alenos catalizada por cobre empregando ioduros de arilo para obter alquenilboronatos con excelentes rexioselectividades (α) e estereoselectividades (E) (**Esquema 67**).^{94a} Pese a que os autores non especifican o mecanismo do acoplamento entre o alilcobre e o ArI , poderíase propoñer que o proceso transcorre a través dunha adición oxidante do enlace $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{I}$ ao Cu seguida dunha eliminación redutora $\text{C}-\text{C}$ que proporcionaría o produto final.



Esquema 67. Arilboración de alenos catalizada por IMesCuCl empregando ioduros de arilo.

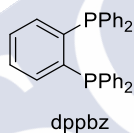
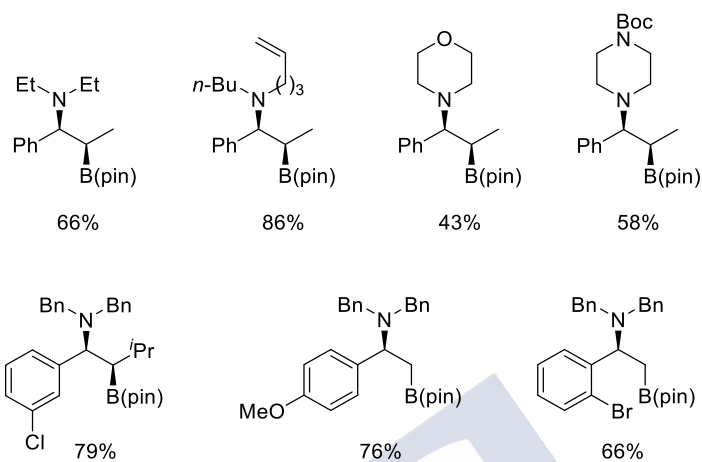
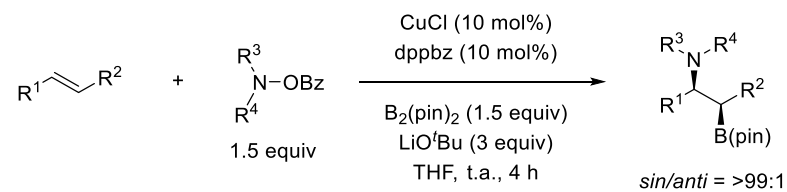
3.1.5 Aminoboración de alquenos catalizada por cobre

A aminoboración de alquenos catalizada por cobre consiste na xeración dun complexo de β -boril- σ -alquilcobre, mediante a inserción migratoria dun alqueno no enlace Cu–B da especie cataliticamente activa LCu–B(pin), e posterior atrapado deste cunha *O*-benzoílhidroxilamina. Neste tipo de compostos, o átomo de nitróxeno ten un carácter electrófilo, polo que o atrapado do alquilcobre con ésteres de hidroxilamina dá lugar á formación de enlaces C–N.

3.1.5.1 Estudo experimental da aminoboración de alquenos catalizada por cobre

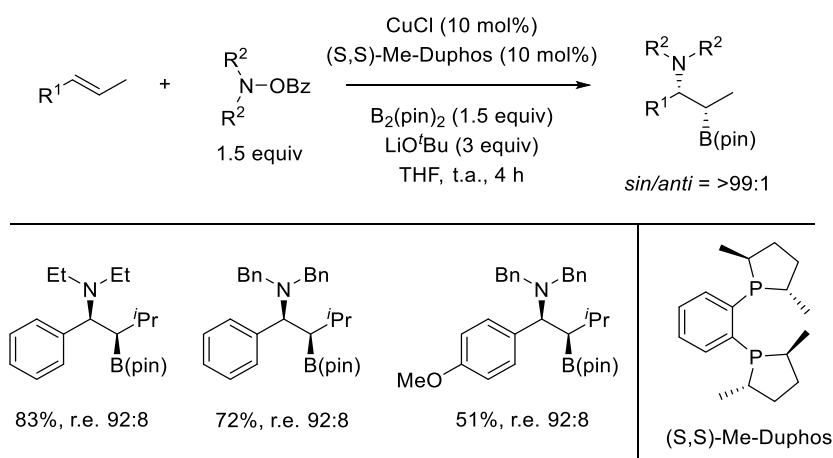
No ano 2013, o grupo de Miura desenvolveu unha metodoloxía de aminoboración de estirenos catalizada por cobre empregando *O*-benzoí-*N,N*-dialquilhidroxilaminas como electrófilos.^{89a} Esta reacción é compatible con estirenos internos e terminais, así como con *O*-benzoí-*N,N*-dialquilhidroxilaminas cíclicas e acíclicas, obtendo α -aminoalquilboronatos con excelentes rexio- e diastereoselectividades (**Esquema 68**).

Reacción Tricomponente entre Alenos, Ésteres de Hidroxilamina e Bis(pinacolato) de Boro
Catalizada por Cobre



Esquema 68. Aminoboración de estirenos con *O*-benzoil-*N,N*-dialquilhidroxilaminas catalizada por cobre.

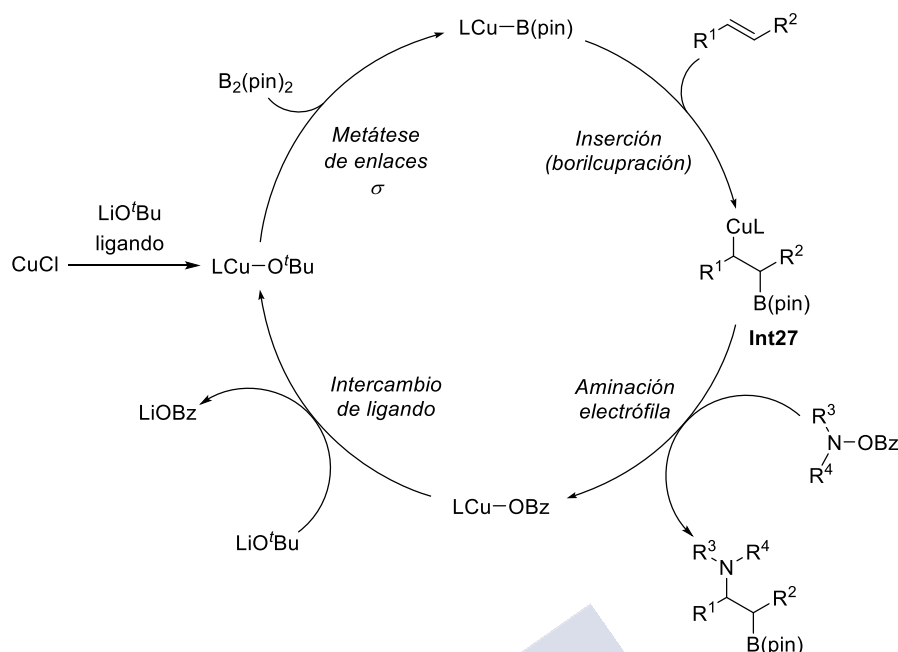
Por outra banda, o uso dunha bis(fosfina) quiral como ligando permite obter os produtos con excelentes relacións enantioméricas mantendo a diastereoselectividade *sin* (**Esquema 69**).



Esquema 69. Aminoboración de alenos enantioselectiva con *O*-benzoíl-*N,N*-dialquilhidroxilaminas catalizada por cobre.

Os autores propuxeron o ciclo catalítico representado no **Esquema 70** para explicar esta transformación. A reacción inicial do CuCl co ligando e LiO'Bu para formar LCuO'Bu seguida da metátese de enlaces σ con B₂(pin)₂ xeraría a especie de borilcobre cataliticamente activa. A continuación, o enlace C=C do alqueno insírese no complexo LCuB(pin) xerando a especie de borilcobre **Int27**, cuxa aminación electrófila coa *O*-benzoíl-*N,N*-dialquilhidroxilamina dá lugar ao β -aminoalquilboronato e á especie LCuOBz. Un intercambio de ligandos final entre LCuOBz e LiO'Bu rexenera a especie cataliticamente activa LCuO'Bu completando o ciclo catalítico.

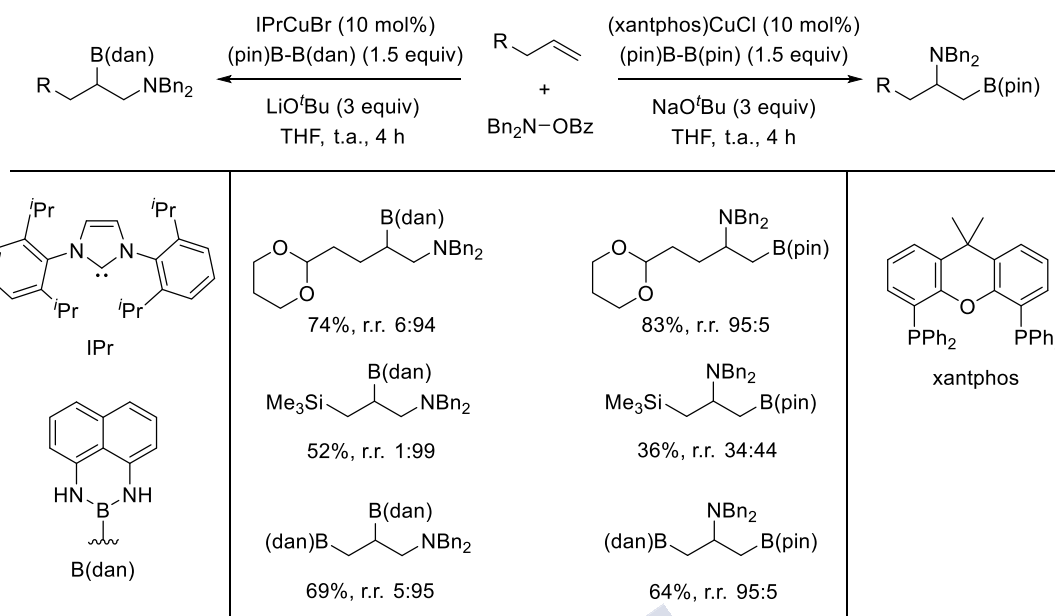
Reacción Tricomponente entre Alenos, Ésteres de Hidroxilamina e Bis(pinacolato) de Diboro Catalizada por Cobre



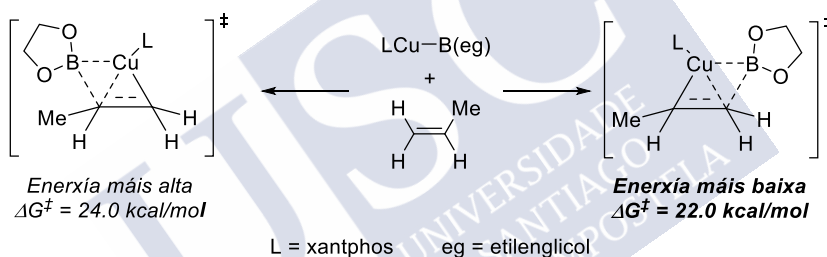
Esquema 70. Mecanismo propuesto para la aminoboración de alenos con *O*-benzoílo-*N,N*-dialquilhidroxilaminas catalizada por cobre.^{89a}

O mesmo grupo de investigación estendeu esta metodoloxía a olefinas monosustituídas con grupos alquílicos desenvolvendo unha aminoboración de alquenos rexiodiverxente catalizada por cobre (**Esquema 71**).^{89b} A rexioselectividade está controlada polo ligando do Cu e, en menor medida, polo contraíón do *tert*-butóxido, sendo necesario empregar unha fonte de boro diferente ($\text{B}(\text{pin})$ ou $\text{B}(\text{dan})$ dependendo do rexioisómero requerido) para obter os produtos en bos rendementos. Os autores propoñen un mecanismo similar ao representado no **Esquema 70** para esta reacción. A etapa determinante da rexioselectividade é a borilcupración da olefina, que está controlada polo ligando do Cu, mais descoñécese o papel do contraíón metálico do *tert*-butóxido. Por outra banda, Ito e colaboradores atoparon, mediante cálculos DFT, que a especie de borilcobre coordinada ao alqueno xera un estado de transición de máis baixa enerxía cando se forma unha xeometría pentacoordinada no carbono borilado menos impedido estericamente (**Esquema 72**).¹¹⁸

¹¹⁸ Kubota, K.; Yamamoto, E.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2635–2640.



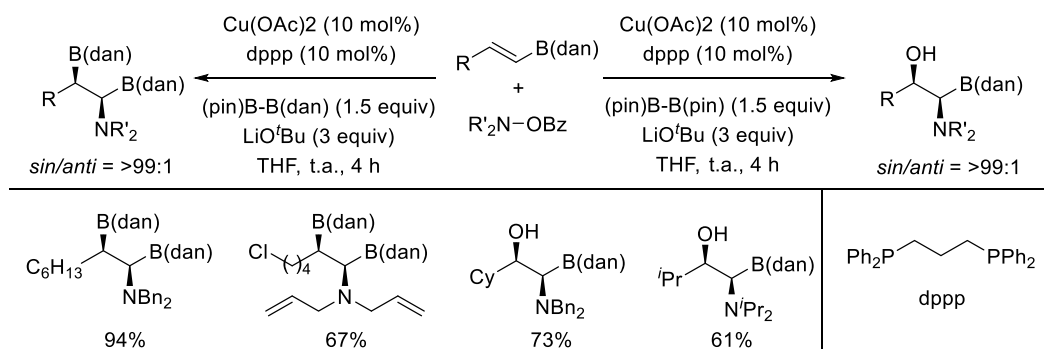
Esquema 71. Aminoboración de alquenos rexiodiverxente catalizada por cobre empregando *O*-benzoil-*N,N*-dialquilhidroxilaminas.



Esquema 72. Estados de transición para a borilcupración de alquenos.

Por último, Miura e colaboradores realizaron a aminoboración de alquéniboronatos catalizada por cobre para obter alquilaminas 1,2-diboriladas de forma diastereoselectiva (**Esquema 73**).^{89c} No caso de empregar (pin)B–B(dan) como fonte de boro, os autores illan os produtos diborilados, mais cando usan (pin)B–B(pin) realizan unha secuencia de aminoboración/oxidación para obter β-aminoalcois borilados debido á inestabilidade dos produtos nas condicións de purificación cromatográficas. Neste caso, a rexioselectividade está marcada polo éster borónico presente na olefina (B(dan)), xa que o átomo de boro retira densidade electrónica do carbono unido a el incrementando a electrofilia desa posición.

Reacción Tricomponente entre Alenos, Ésteres de Hidroxilamina e Bis(pinacolato) de Diboro Catalizada por Cobre



Esquema 73. Aminoboración de alquenilboronatos con *O*-benzoíl-*N,N*-dialquilhidroxilaminas catalizada por cobre.

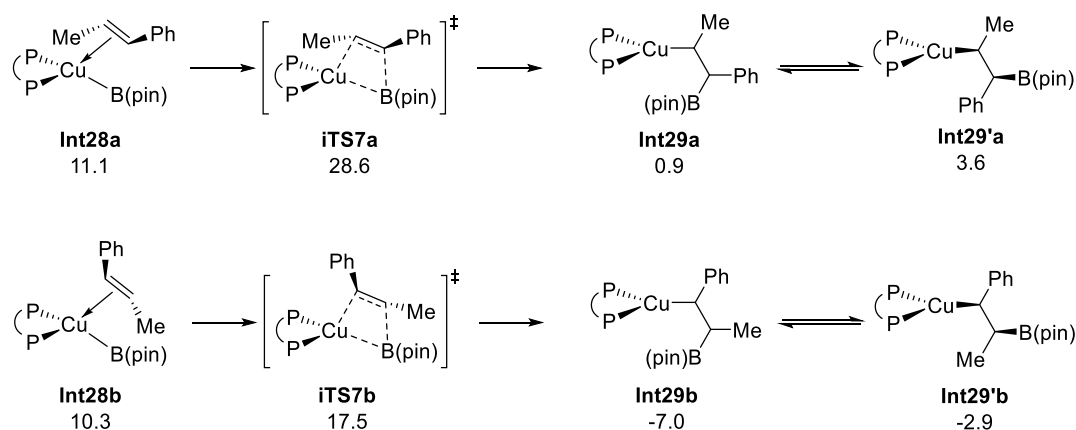
3.1.5.2 Estudio teórico da aminoboración de alquenos catalizada por cobre mediante cálculos DFT

En 2017, Tobisch realizou un estudo teórico, mediante cálculos DFT, do mecanismo da aminoboración de alquenos catalizada por cobre con ésteres de hidroxilamina desenvolvida polo grupo de Miura.¹¹⁹ Neste apartado explicaranse os resultados do autor para as dúas etapas clave de borilcupración e aminación electrófila (véxase **Esquema 70**), así como a ruta de descomposición do éster de hidroxilamina.

3.1.5.2.1 Borilcupración do *trans*- β -metilestireno

Esta etapa comeza coa coordinación do *trans*- β -metilestireno á especie de borilcobre para formar o complexo reactivo **Int28**. Estudáronse dous camiños rexioisoméricos para a inserción migratoria *sin* do enlace C=C no enlace σ Cu–B que conducen ao α -borilalquilcobre **Int29a** ou ao β -borilalquilcobre **Int29b**. Como se viu no apartado 3.1.2.1, a rexioselectividade na borilcupración de estirenos está controlada por factores electrónicos.⁸⁶ Neste caso, espérase que os factores electrónicos determinen a reactividade debido a que o impedimento estérico ocasionado polos substituíntes fenilo e metilo é moi pequeno. En base aos resultados obtidos, a reacción transcorre a través do estado de transición de catro centros case plano **iTS7b** para dar o β -borilalquilcobre **Int29b** con total selectividade, pois a diferenza de enerxía entre **iTS7a** e **iTS7b** é moi grande ($\Delta\Delta G^\ddagger = 11.1$ kcal/mol).

¹¹⁹ Tobisch, S. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 17800–17809.

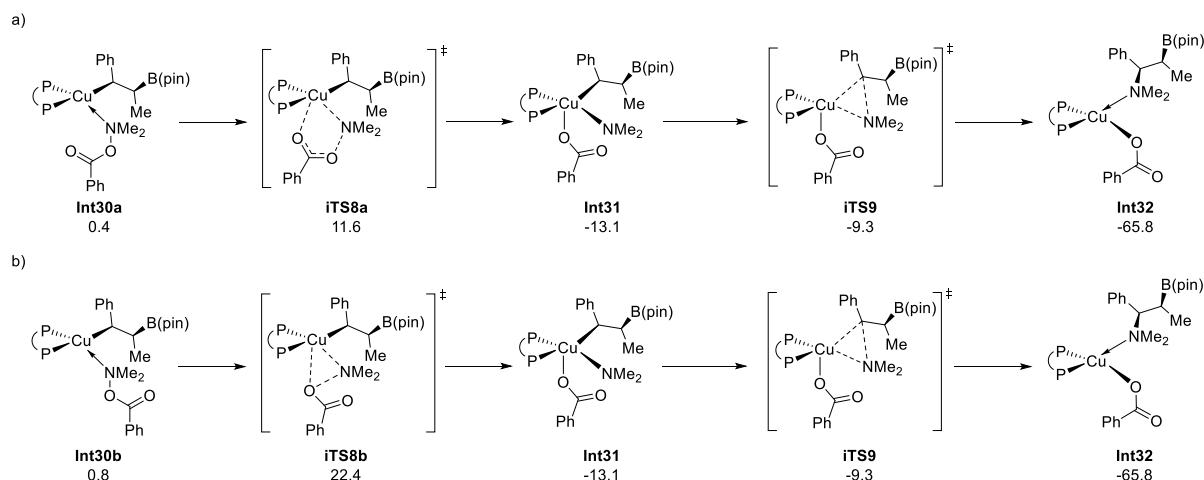


Esquema 74. Camiños rexioisoméricos para a inserción *sin* do *trans*- β -metilestireno no enlace Cu-B no aducto **Int28**. {P[^]P} \equiv dppbz \equiv 1,2-bis(difenilfosfino)benceno. Valores de enerxía libre dados en kcal/mol e referenciados ás substancias de partida. Optimizacións realizadas con BP86-D3/(def2-TZVPP+def2-TZVP). Enerxías electrónicas calculadas con PW6B95-D3/(def2-TZVPP+def2-TZVP).

3.1.5.2.2 Aminación electrófila do β -borilalquilcobre con benzoato de dimetilamina

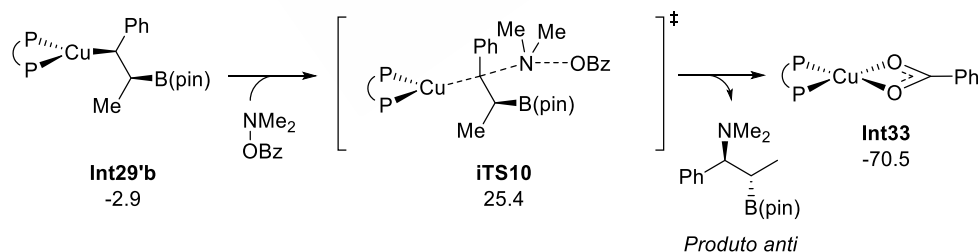
Segundo o ciclo catalítico proposto por Miura e colaboradores (**Esquema 70**), o éster de hidroxilamina aproxímase á especie de borilalquilcobre para formar o β -aminoalquilboronato e liberar LCu-OBz. Examináronse dous posibles camiños para esta etapa partindo do complexo **Int30**, que xorde da coordinación do β -borilalquilcobre **Int29b** á amina electrófila (**Esquema 75**). Ámbolos dous camiños son secuencias de adición oxidante seguida de eliminación redutora. A adición oxidante asistida polo carbonilo do grupo benzoato a través do estado de transición cíclico de 5 membros **iTS8a** amosou ser o camiño preferente, cunha diferenza significativa co estado de transición de 3 centros **iTS8b** ($\Delta\Delta G^\ddagger = 10.8$ kcal/mol), correspondente á adición oxidante directa, sen asistencia por parte do átomo de osíxeno do grupo carbonilo. Ámbalas dúas adicións oxidantes dan lugar ao complexo de Cu(III) **Int31**, que evoluciona mediante eliminación redutora a través do estado de transición de 3 centros **iTS9** para dar o produto final coordinado a LCu-OBz **Int32**.

Reacción Tricomponente entre Alenos, Ésteres de Hidroxilamina e Bis(pinacolato) de Diboro Catalizada por Cobre



Esquema 75. Dous posibles camiños para a aminación electrófila do β -borilalquilcobre. Valores de enerxía libre dados en kcal/mol e referenciados ás substancias de partida. a) Adición oxidante asistida polo carbonilo do benzoato seguida de eliminación redutora. b) Adición oxidante directa seguida de eliminación redutora. Optimizacións realizadas con BP86-D3/(def2-TZVPP+def2-TZVP). Enerxías electrónicas calculadas con PW6B95-D3/(def2-TZVPP+def2-TZVP).

Por outro lado, examinouse un hipotético mecanismo de S_E2 para a aminación do β -borilalquilcobre que transcorrería con inversión de configuración para formar o β -aminoalquilboronato *anti*, diastereoisómero non observado experimentalmente nos estudos levados a cabo polo grupo de Miura (**Esquema 76**). Esta S_E2 tería lugar a través do estado de transición **iTS10**, no cal os centros $Cu \cdots C \cdots N$ están case aliñados. Dada a elevada enerxía de **iTS10** (25.4 kcal/mol), comparada coas de **iTS8a** (11.6 kcal/mol) e **iTS8b** (22.4 kcal/mol) este proceso non tería lugar, tal e como se observa experimentalmente.

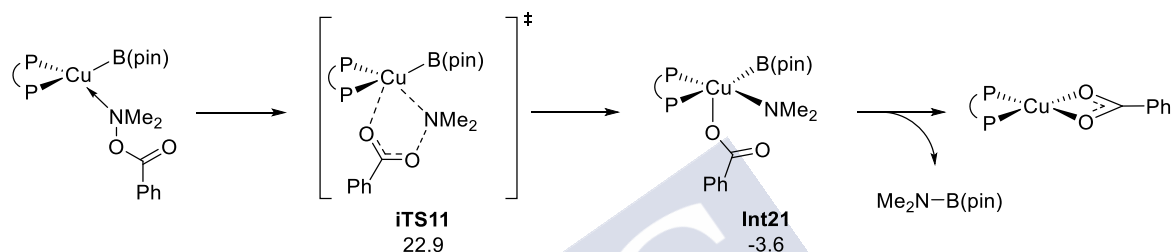


Esquema 76. Aminación electrófila do β -borilalquilcobre vía S_E2 con inversión de configuración. Valores de enerxía libre dados en kcal/mol e referenciados ás substancias de partida. Optimizacións realizadas con BP86-D3/(def2-TZVPP+def2-TZVP). Enerxías electrónicas calculadas con PW6B95-D3/(def2-TZVPP+def2-TZVP).

3.1.5.2.3 Descomposición do benzoato de dimetilamina catalizada por cobre

A descomposición non desexada da amina electrófila foi estudada como unha etapa non produtiva fóra do ciclo catalítico (**Esquema 77**). Baseándose nos resultados obtidos para a etapa de aminación electrófila, o autor propuxo un mecanismo de adición oxidante do éster de

hidroxilamina á especie de borilcobre, proceso que transcorrería a través do estado de transición de 5 centros **iTS11** para formar o complexo de Cu(III) **Int21**. A conseguinte eliminación redutora B–N para formar a borilamina correspondente non foi calculada, pero considérase rápida en comparación coa adición oxidante vía **iTS11**. Aínda que empregando os substratos considerados para este estudo teórico a consumición do éster de hidroxilamina fóra de ciclo non sexa competitiva coa aminación do alilcobre, este proceso debe terse en conta como posible ruta de descomposición da amina electrófila que podería ter lugar de escollerse a combinación catalizador/substrato equivocada.

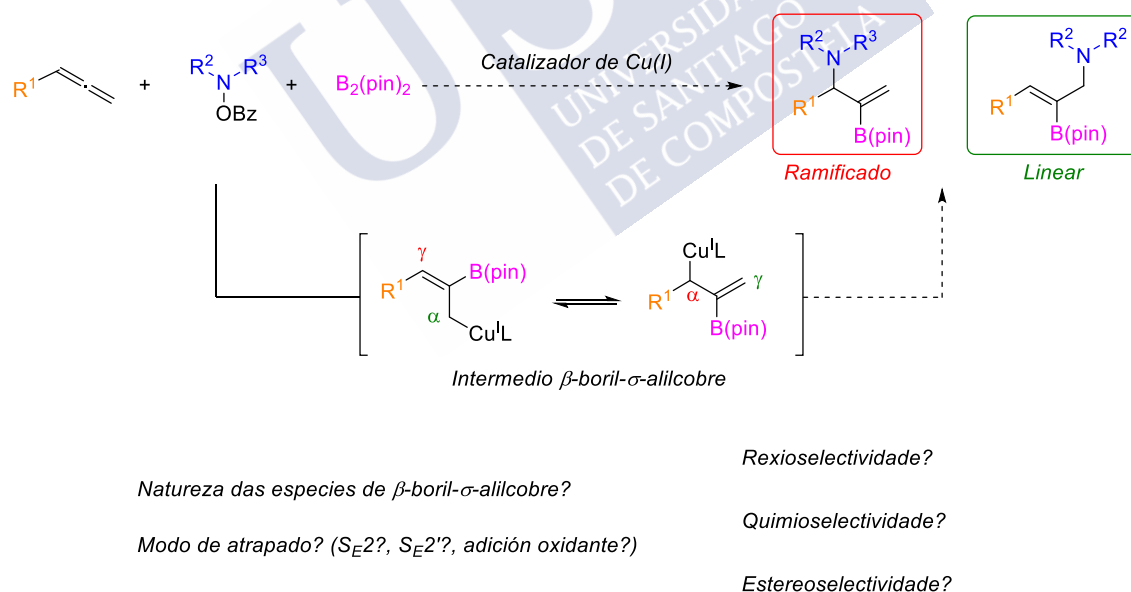


Esquema 77. Consumición da amina non produtiva fóra de ciclo mediante adición oxidante ao borilcobre. Valores de enerxía libre dados en kcal/mol e referenciados ás substancias de partida. Optimizacións realizadas con BP86-D3/(def2-TZVPP+def2-TZVP). Enerxías electrónicas calculadas con PW6B95-D3/(def2-TZVPP+def2-TZVP).

3.2 OBXECTIVO

O obxectivo do proxecto recollido neste capítulo é coñecer como reaccionan as especies de β -boril- σ -alilcobre, xerados de forma catalítica mediante borilcupración de alenos, con ésteres de hidroxilamina. Tendo en conta os antecedentes do atrapado deste tipo de complexos con diferentes electrófilos, así como da aminoboración de alquenos con ésteres de hidroxilamina, tratouse de dar resposta ás preguntas formuladas no **Esquema 78**. A natureza dos intermedios de alilcobre formados trala borilcupración do aleno e o posible equilibrio entre eles, xunto co mecanismo mediante o cal a amina electrófila atrapa o alilcobre, foron factores determinantes da rexioselectividade e quimioselectividade da reacción.

Considerando os precedentes do atrapado de intermedios de tipo β -boril- σ -alilcobre con diferentes electrófilos, así como a aminoboración de alquenos, esperaríase a formación de dous produtos de aminación rexioisoméricos (ramificado ou linear), segundo a reacción teña lugar en posición α ou γ e segundo cal sexa a especie de alilcobre reactiva. É moi probable que o ligando unido ao cobre inflúa de maneira significativa no equilibrio entre intermedios de alilcobre, o que abre a posibilidade dunha metodoloxía rexiodiverxente.



Esquema 78. Obxectivo da reacción tricomponente de alenos, ésteres de hidroxilamina e $B_2(\text{pin})_2$ catalizada por cobre.

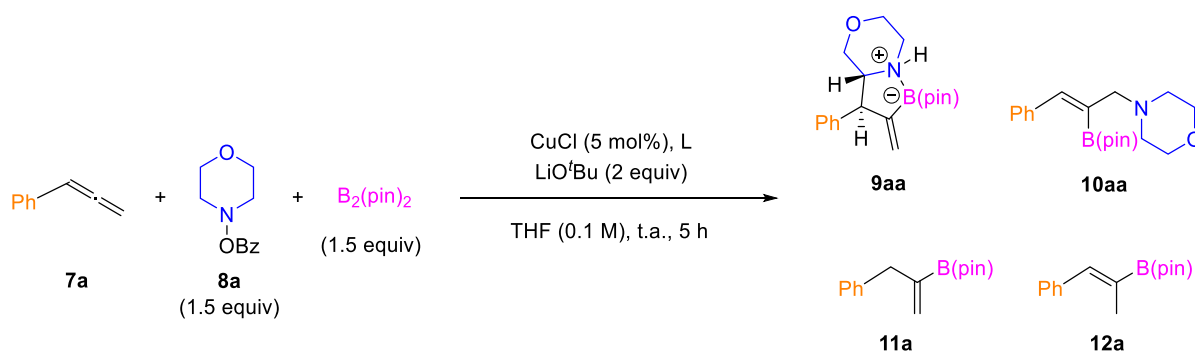
3.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

3.3.1 Estudo do efecto do ligando

Comezouse o estudo da reactividade dos complexos de β -boril- σ -alilcobre con ésteres de hidroxilamina analizando o efecto do ligando do Cu (**Táboa 9**), que probablemente sexa o factor con maior influencia no transcurso da reacción. Inicialmente, estudouse a reacción entre o fenilaleno **7a**, o benzoato de morfolina **8a** e $B_2(\text{pin})_2$, a temperatura ambiente e empregando THF como disolvente. O catalizador foi preparado *in situ* a partir de CuCl, LiO^tBu e o ligando correspondente (**Figura 4**). Observáronse catro produtos de reacción: dous produtos que incorporaron á amina e o grupo B(pin) (**9aa** e **10aa**) e, polo tanto, xorden da reacción de intermedios de β -boril- σ -alilcobre coa amina electrófila **8a**, e outros dous (**11a** e **12a**) que tan só incorporaron o grupo B(pin). Sorprendentemente, o produto **9aa** xorde da formación dun enlace C–C entre o carbono interno do fenilaleno **7a** e o carbono en α ao nitróxeno de **8a**, mentres que **10aa** é un produto de aminación proveniente da formación dun enlace C–N entre a posición terminal do aleno **7a** e o átomo de nitróxeno do éster de hidroxilamina **8a**. **11a** e **12a** son subprodutos provenientes da reacción competitiva de protoboración (véxase sección 3.1.3). Cabe destacar que o β -aminoalquenilboronato **9aa** se obtivo cunha diastereoselectividade excelente (r.d. >95:5) en todos os casos e que as mesturas de reacción se deixaron axitar durante 5 h, observando un resultado moi similar tras 24 h de reacción.

Reacción Tricomponente entre Alenos, Ésteres de Hidroxilamina e Bis(pinacolato) de Diboro Catalizada por Cobre

Táboa 9. Estudo do efecto do ligando na reacción entre o fenilaleno **7a**, o benzoato de morfolina **8a** e B₂(pin)₂.



Entrada	L	9aa ^a	10aa ^a	11a ^a	12a ^a	9aa/10aa ^b
1	xantphos	30	< 5	30	<5	> 95:5
2	DPEphos	50	24	25	<5	68:32
3	(±)-BINAP	31	35	31	<5	47:53
4	dppf	35	14	12	<5	71:29
5	dppbz	17	<5	13	<5	> 95:5
6 ^d	dppm	<5	<5	<5	<5	-
7	dppe	11	<5	<5	<5	> 95:5
8	dppp	40	18	20	<5	69:31
9 ^d	dppmbz	<5	<5	<5	<5	-
10	dcpe*	60	<5	<5	15	> 95:5
11	dcpe	25	16	12	<5	61:39
12	IMes ^c	24	36	19	<5	40:60
13	IPr ^c	22	<5	5	<5	> 95:5
14 ^e	PPh ₃	<5	30	30	25	> 5:95
15 ^e	P(4-OMeC ₆ H ₄) ₃	<5	31	31	23	> 5:95
16 ^f	P(3,5-(CF ₃)C ₆ H ₃) ₃	<5	30	35	30	> 5:95
17 ^e	PCy ₃	15	42	23	14	26:74

Reaccións levadas a cabo nunha escala de 0.3 mmol. A relación diastereoisomérica (r.d.) de **9aa** é >95:5 en todos os casos. dcpe* ≡ dcpe/dcpeO/dcpeO2 (43:14:43). ^aRendementos (%) determinados mediante a análise do cru da reacción por ¹H-RMN empregando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno. ^bDeterminado mediante a análise do cru da reacción por ¹H-RMN empregando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno. ^cEmpregouse o complexo LCuCl preformado. ^d24 h de reacción. ^e10 min de reacción. ^f1.5 h de reacción.

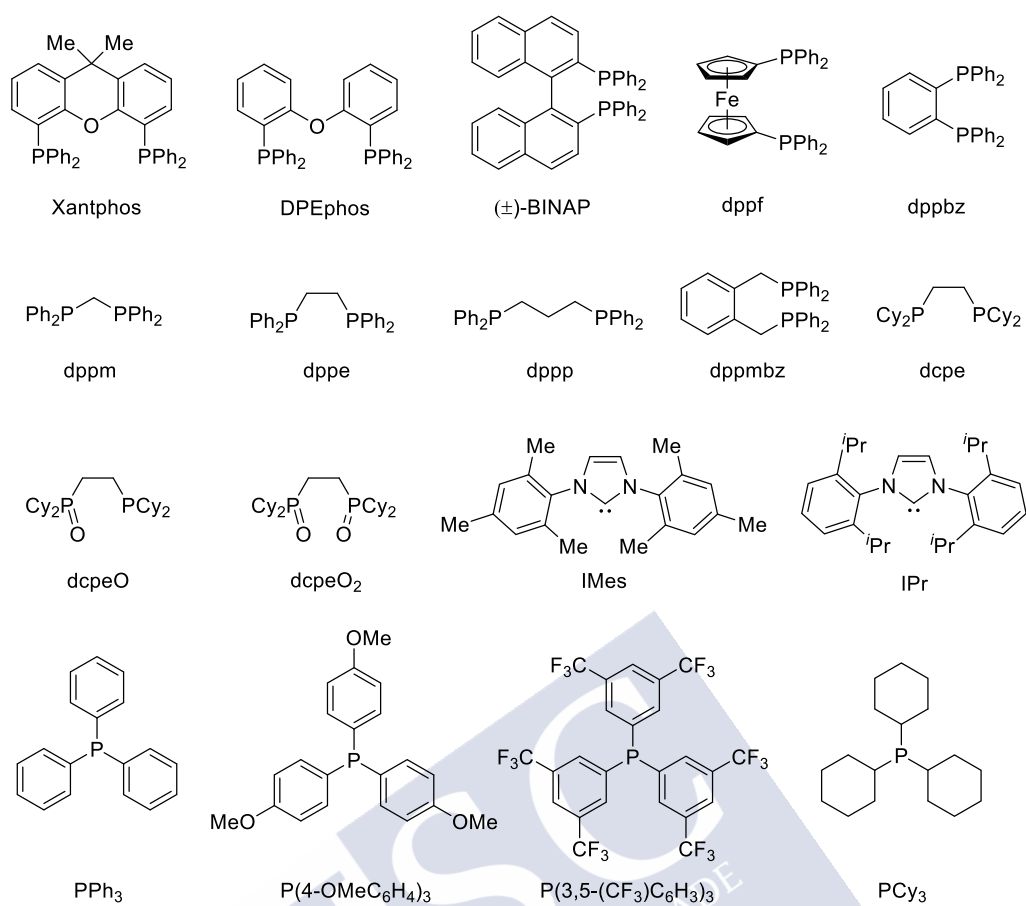


Figura 4. Estructuras dos ligandos empregados na optimización.

Tal e como se observa na **Táboa 9**, a bis(fosfina) xantphos deu lugar ao β -aminoalquenilboronato **9aa** cun 30% de rendemento e cunha rexioselectividade excelente, mais acompañado dunha cantidade equimolar do subproduto de protoboración **11a** (entrada 1). Co ligando DPEphos, que presenta unha menor rixidez estrutural, observouse unha conversión do 74% do fenilaleno **7a** a unha mestura 68:32 dos produtos **9aa** e **10aa**, xunto cun 25% do subproduto **11a** (entrada 2). O emprego de (\pm)-BINAP e dppf deu lugar a mesturas de **9aa/10aa** en proporcións 47:53 e 71:29 (entradas 3-4), respectivamente, aínda que a quimioselectividade foi maior no caso do dppf, medindo tan só un 12% de rendemento do produto de protoboración **11a** por ^1H -RMN. Pola contra, o ligando dppbz deu lugar ao produto **9aa** con total rexioselectividade, mais con baixo rendemento (entrada 5). O ángulo de mordida da bis(fosfina) ten un efecto importante na reactividade do sistema. Así, a serie de bis(fosfinas) dppm, dppe e dppp amosaron unha reactividade crecente co ángulo de mordida (entradas 6-8), observando unha conversión nula para a dppm, un rendemento baixo pero con total selectividade polo produto **9aa** con dppe e unha conversión elevada no caso do ligando dppp, ligando co que se obtivo unha mestura 69:31 de **9aa/10aa** xunto cun 20% do subproduto **11a**. Pola contra, un ángulo de mordida maior, coma o da 1,4-bis(fosfina) dppmbz, resultou nunha diminución drástica da reactividade, observando unha conversión inferior ao 5% con este ligando (entrada 9). Por outra banda, o ligando dcpe* amosou unha reactividade sorprendente, dando lugar ao β -aminoalquenilboronato **9aa** cun 60% de rendemento e con total rexioselectividade (entrada 10). Con todo, o resultado máis insospeitado obtívose cando se empregou dcpe dun novo lote, recentemente adquirido da casa comercial, observando un 41% de rendemento conxunto dos produtos **9aa/10aa** e cunha rexioselectividade de 61:39 (entrada 11). Este feito levounos a analizar o ligando contido no antigo bote mediante ^{31}P -RMN, advertindo que a dcpe se oxidara parcialmente formando unha mestura 43:14:14 de dcpe/dcpeO/dcpeO₂. Por último, a reacción tamén ten lugar na presenza ligandos de tipo NHC, obtendo unha mestura 40:60 dos produtos **9aa/10aa** cun 60% de rendemento conxunto cando se empregou IMes (entrada 12). O NHC IPr, máis voluminoso que o anterior, deu lugar ao β -aminoalquenilboronato **9aa** como único produto de reacción, mais cun rendemento baixo (entrada 13).

Pola contra, cando se empregaron fosfinas monodentadas, obsérvase unha reactividade diferente: o produto maioritario é o α -aminoalquenilboronato **10aa**, que se obtivo con rendementos de baixos a moderados xunto cos subprodutos **11a** e **12a** (entradas 14-17). Ademais, con este tipo de ligandos, a reacción remata en tan só 10 min, agás no caso da P(3,5-

$(\text{CF}_3)\text{C}_6\text{H}_3)_3$, máis deficiente en electróns, que foron necesarias 1.5 h (entrada 16). Esta primeira optimización da reacción pon de manifesto un proceso rexiodiverxente, con baixas a boas quimioselectividades, que permite a síntese de α - e β -amioalquenilboronatos. Tal e como se agardaba, a rexioselectividade da reacción depende fortemente do ligando unido ao catalizador de Cu.



3.3.2 Síntese de β -aminoalquenilboronatos mediante a reacción tricomponente entre alenos, ésteres de hidroxilamina e $B_2(\text{pin})_2$

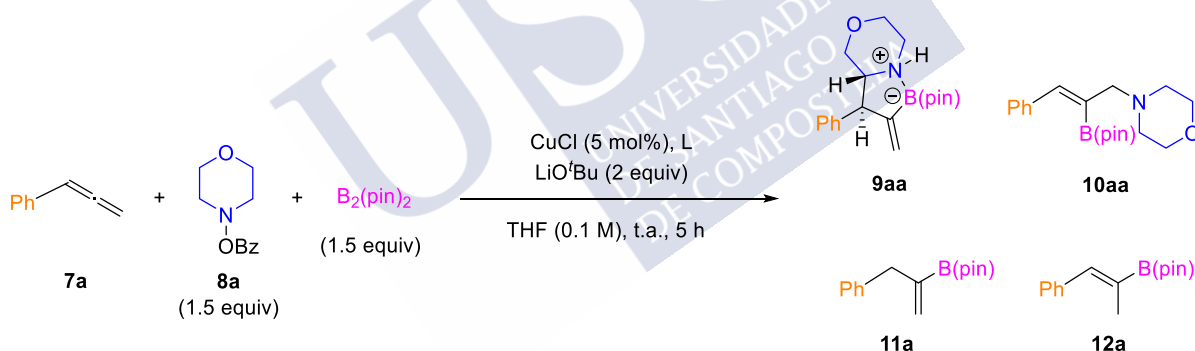
3.3.2.1 Optimización

Posto que se observou que a reacción tricomponente entre o fenilaleno **7a**, o benzoato de morfolina **8a** e $B_2(\text{pin})_2$ catalizada por cobre conduce á formación de diferentes produtos segundo o ligando empregado, decidiuse continuar este traballo optimizando a síntese de β -aminoalquenilboronatos.

3.3.2.1.1 Estudo do aditivo

Á vista do sorprendente resultado obtido empregando a mestura de ligandos dcpe* (Táboa 9, entrada 10), decidiuse procurar a orixe do mesmo. Tendo en conta que a bis(fosfina) dcpe pura non é a responsable do aumento da eficiencia e selectividade da reacción, realizouse o estudo de optimización representado na Táboa 10.

Táboa 10. Estudo do efecto dos óxidos de fosfina.



Entrada	L (mol%)	9aa ^a	10aa ^a	11a ^a	12a ^a	9aa/10aa ^b
1	dcpe* (6)	60	<5	<5	15	>95:5
2	dcpe (6)	25	16	12	<5	61:39
3	-	<5	30	32	<5	>5:95
4	dcpe (2.5)	<5	25	30	<5	>5:95
5	dcpeO ₂ (6)	<5	14	10	<5	>5:95
6	dppe (6)	11	<5	<5	<5	>95:5
7	dppeO (6)	<5	43	35	<5	>5:95
8	dppe (2.5) + dppeO (2.5)	<5	35	40	<5	>5:95
9	dppe (6) + dppeO (6)	40	<5	15	<5	>95:5

Reaccións levadas a cabo nunha escala de 0.3 mmol. A relación diastereoisomérica (r.d.) de **9aa** é >95:5 en todos os casos. ^aRendementos (%) determinados mediante a análise do cru da reacción por ¹H-RMN empregando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno. ^bDeterminado mediante a análise do cru de reacción por ¹H-RMN empregando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno.

É importante destacar que, en ausencia de ligando, a reacción tivo lugar proporcionando o α -aminoalquenilboronato **10aa** cun 30% de rendemento e cunha selectividade **9aa/10aa** maior de 5:95 (entrada 3). Inicialmente, pensouse que os óxidos de fosfina poderían ser ligandos espectadores e que, así, un defecto de dcpe favorecería a xeración especies bimetálicas cobre-fosfina (**Figura 5a**), sendo estas responsables do cambio na reactividade. Porén, o uso de tan só un 2.5 mol% de dcpe deu un resultado similar ao da reacción sen ligando (entrada 4), polo que é necesaria unha cantidade igual ou superior á de CuCl para observar un efecto significativo. Por outro lado, especulando sobre a capacidade quelante do dióxido da dcpe (**Figura 5b**), empregouse un 6 mol% deste, amosando unha reactividade inferior para dar lugar ao produto **10aa** cun 14% de rendemento (entrada 5). Xa que observou que tanto a bis(fosfina) coma o seu dióxido non proporcionaron o produto **9aa** con excelente selectividade, estudouse o efecto do monóxido de bis(fosfina) baixo a hipótese de que puidese actuar como ligando hemilábil, coordinando e disociando o átomo de osíxeno segundo o entorno no que se atopase o centro metálico (**Figura 5c**). Para levar a cabo experimentos con monóxido de bis(fosfina) empregouse monóxido da dppe (dppeO), xa que se atopa dispoñible comercialmente. Mentres que coa dppe se observou un 11% de **9aa** como único produto (entrada 6), o dppeO deu lugar ao produto **10aa** cun 43% de rendemento e unha selectividade **9aa/10aa** maior de 5:95 (entrada 7). Posto que as hipóteses baseadas no efecto independente de cada unha das especies eran erróneas, considerouse a posibilidade dun efecto cooperativo entre a bis(fosfina) e un óxido de fosfina, de xeito que o óxido se puidese coordinar ao centro metálico cando unha das unidades -PR₂ da bis(fosfina) estivese disociada (**Figura 5d**). Pola contra, o emprego dun 5 mol% dunha mestura 1:1 de dppe/dppeO non produciu o efecto esperado, proporcionando o produto **10aa** cun 35% de rendemento xunto cun 40% do subproduto **11a** (entrada 8). Finalmente, cando se usou un 6 mol% de cada un destes ligandos observouse un 40% do β -aminoalquenilboronato **9aa** cunha excelente selectividade, xunto con tan só un 15% de subproduto de protoboración **11a** (entrada 9). Deste xeito, comprobouse que a causa da grande mellora en eficiencia e selectividade polo produto **9aa** débese a un efecto conxunto do óxido de fosfina e a bis(fosfina).

Reacción Tricomponente entre Alenos, Ésteres de Hidroxilamina e Bis(pinacolato) de Boro Catalizada por Cobre

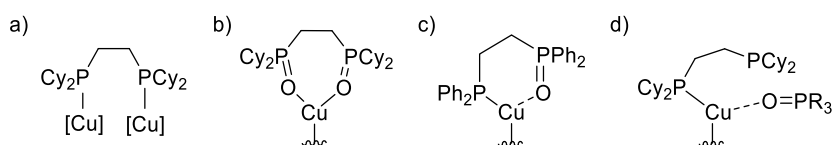
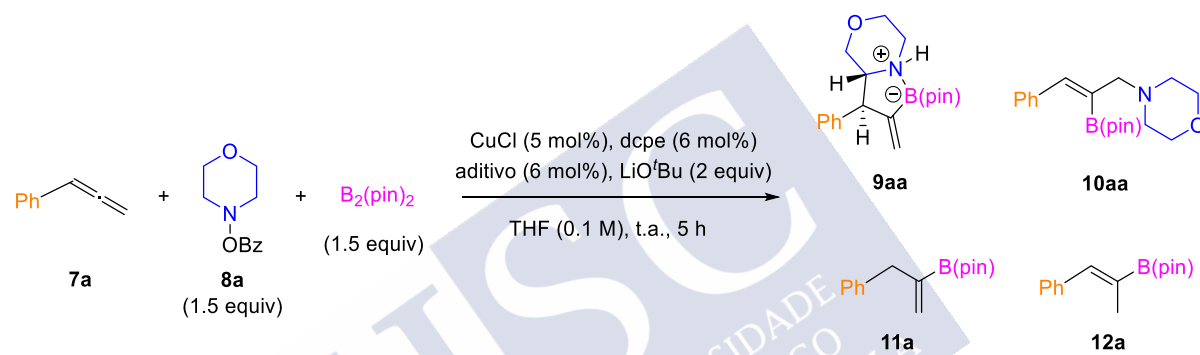


Figura 5. Propostas para explicar o efecto do óxido de fosfina mediante a súa interacción co cobre.

Posto que a adición dun óxido de fosfina a maiores da bis(fosfina) empregada como ligando supuxo unha mellora moi grande para a síntese de β -aminoalquenilboronatos, decidiuse comprobar se óxidos de fosfina máis simples e accesibles ocasionaban un efecto similar (Táboa 11).

Táboa 11. Estudo do efecto de diferentes aditivos.



Entrada	Aditivo (mol%)	9aa ^a	10aa ^a	11a ^a	12a ^a	9aa/10aa ^b
1	Ph ₃ PO (6)	60	<5	<5	10	>95:5
2	Ph ₃ PO (12)	56	<5	<5	8	>95:5
3	Ph ₃ PO (50)	55	<5	<5	27	>95:5
4	Bu ₃ PO (6)	30	<5	<5	13	>95:5
5	HMPA (6)	48	<5	<5	<5	>95:5
6	PPh ₃ (6)	58	<5	<5	16	>95:5
7	PCy ₃ (6)	25	<5	<5	13	>95:5

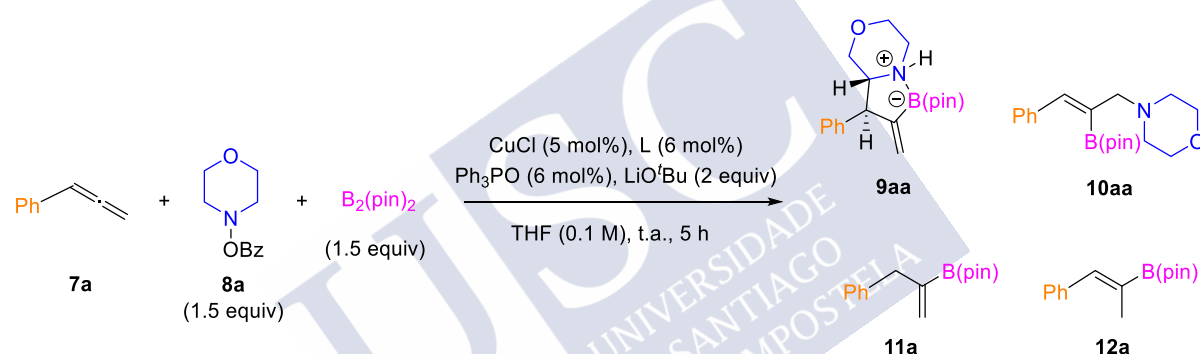
Reaccións levadas a cabo nunha escala de 0.3 mmol. A relación diastereoisomérica (r.d.) de **9aa** é >95:5 en todos os casos. ^aRendementos (%) determinados mediante a análise do cru da reacción por ¹H-RMN empregando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno. ^bDeterminado mediante a análise do cru de reacción por ¹H-RMN empregando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno.

O emprego de Ph₃PO como aditivo deu un resultado moi similar ao obtido con dcpe* (Táboa 10, entrada 1), proporcionando o produto **9aa** cun 60% de rendemento xunto cun 10% do subproduto **12a** (entrada 1). Cantidades maiores deste aditivo non melloraron a eficiencia da reacción, producindo unha lixeira diminución no rendemento (entradas 2-3). Co uso dun óxido de fosfina alquílico, coma o Bu₃PO, o rendemento de **9aa** cae ata o 30% mantendo a excelente selectividade para a formación de **9aa** (entrada 4). A adición de hexametilfosforamida (HMPA) amosou unha eficiencia menor ao Ph₃PO, aínda que cunha

selectividade excelente, xa que non observaron **10aa**, **11a** nin **12a** mediante a análise do cru de reacción por ^1H -RMN (entrada 5). Por último, as fosfinas PPh_3 e PCy_3 probaron ter un efecto similar aos óxidos de fosfina e HMPA, obtendo o produto **9aa** cun 58% e 25% de rendemento, respectivamente, e selectividades **9aa/10aa** maiores de 95:5.

Para rematar co estudo do efecto do aditivo na síntese de β -aminoalquenilboronatos, decidiuse empregar Ph_3PO como aditivo na reacción con diferentes ligandos bis(fosfina) (Táboa 12). Sorprendentemente, a mellora na eficiencia e selectividade ocasionada polo aditivo só se observou nas reaccións con dppe e dcpe como ligandos (entradas 1-2), pois co resto bis(fosfinas) non se aprecia un efecto significativo, obtendo resultados moi similares aos medidos en ausencia de aditivo (entradas 3-7).

Táboa 12. Estudo do efecto do Ph_3PO con diferentes ligandos.



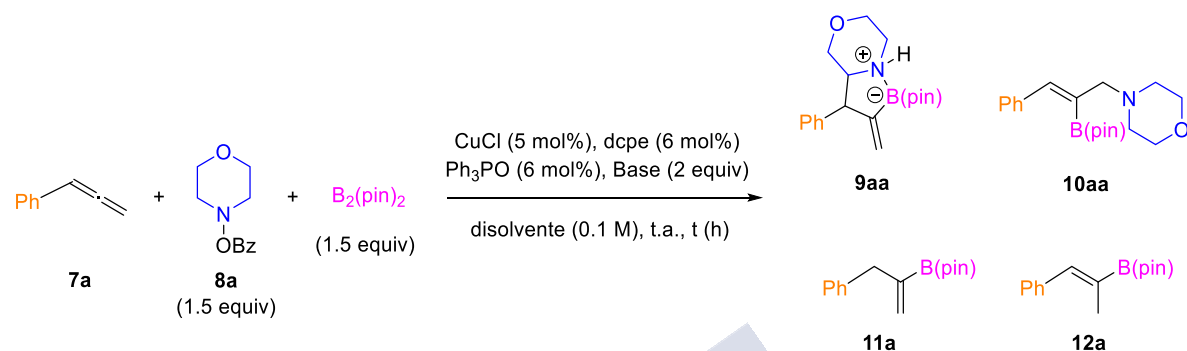
Entrada	L	9aa ^{a,b}	10aa ^{a,b}	11a ^{a,b}	12a ^{a,b}	9aa/10aa ^c
1	dppe	42 (11)	<5 (<5)	20 (<5)	<5 (<5)	>95:5
2	dcpe	60 (25)	<5 (16)	<5 (12)	12 (<5)	>95:5
3	xantphos	30 (30)	<5 (<5)	32 (30)	<5 (<5)	>95:5
4	DPEphos	46 (50)	27 (24)	27 (25)	<5 (<5)	63:37
5	(±)-BINAP	30 (31)	39 (35)	28 (31)	<5 (<5)	44:56
6	dppf	44 (35)	25 (14)	30 (12)	<5 (<5)	64:36
7	dppp	36 (40)	15 (18)	22 (20)	<5 (<5)	70:30

Reaccións levadas a cabo nunha escala de 0.3 mmol. A relación diastereoisomérica (r.d.) de **9aa** é >95:5 en todos os casos. ^aRendementos (%) determinados mediante a análise do cru da reacción por ^1H -RMN empregando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno. ^bRendementos (%) entre paréntese correspondentes ás reaccións en ausencia do aditivo. ^cDeterminado mediante a análise do cru de reacción por ^1H -RMN empregando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno.

3.3.2.1.2 Optimización das condicións de reacción

Unha vez estudado o efecto do aditivo na síntese de β -aminoalquenilboronatos, procedeuse a optimizar as condicións de reacción (**Táboa 13**).

Táboa 13. Optimización da base temperatura e disolventes.



Entrada	Base	Disolvente	t (h)	9aa ^a	10aa ^a	11a ^a	12a ^a	9aa/10aa ^b
1	LiO ^t Bu	THF	5	60	<5	<5	12	>95:5
2 ^c	LiO ^t Bu	THF	1	63	<5	<5	20	>95:5
3 ^d	LiO ^t Bu	THF	5	45	<5	<5	10	>95:5
4 ^e	LiO ^t Bu	THF	5	40	<5	<5	12	>95:5
5	NaO ^t Bu	THF	18	60	<5	<5	10	>95:5
6	KO ^t Bu	THF	24	-	-	-	-	-
7	NaOMe	THF	2	23	28	30	15	45:55
8	LiO ^t Bu	1,4-dioxano	5	20	<5	<5	21	>95:5
9	LiO ^t Bu	tolueno	5	25	<5	<5	20	>95:5
10	LiO ^t Bu	CH ₂ Cl ₂	18	17	<5	9	28	>95:5
11	LiO ^t Bu	DMF	18	-	-	-	-	-
12	LiO ^t Bu	DMA	18	-	-	-	-	-

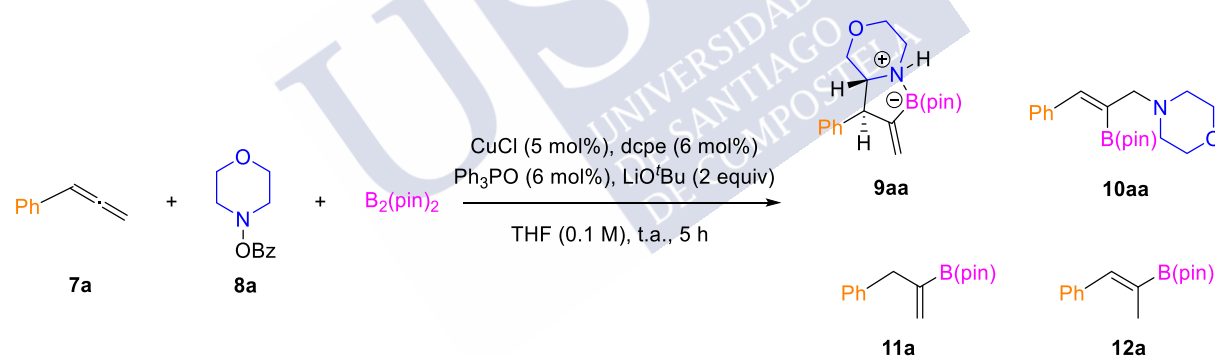
Reaccións levadas a cabo nunha escala de 0.3 mmol. A relación diastereoisomérica (r.d.) de **9aa** é >95:5 en todos os casos. ^aRendementos (%) determinados mediante a análise do cru da reacción por ¹H-RMN empregando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno. ^bDeterminado mediante a análise do cru de reacción por ¹H-RMN empregando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno. ^c50 °C. ^d[**7a**] = 0.2 M. ^e[**7a**] = 0.05 M.

O aumento da temperatura a 50 °C proporcionou un rendemento similar ao da reacción levada a cabo a temperatura ambiente, mais reducindo notablemente o tempo de reacción (entradas 1-2). Observouse que, tanto duplicando a concentración dos reactivos (entrada 3) como reducíndoa á metade (entrada 4), o rendemento do produto **9aa** diminuíu de xeito considerable, aínda que mantendo a mesma selectividade. O cambio do contraíón do *terc*-butóxido tivo un efecto importante, xa que con NaO^tBu obtívose unha eficiencia e selectividade polo β -aminoalquenilboronato **9aa** moi similar á observada con LiO^tBu (entrada 5), mentres que o emprego de KO^tBu resultou na descomposición das substancias de partida tras 24 h de

reacción (entrada 6). Por outro lado, o uso de NaOMe como base proporcionou unha mestura 45:55 de **9aa**/**10aa** xunto cunha cantidade importante dos subprodutos de protoboración **11a** e **12a** (entrada 7). Por último, o disolvente empregado nesta reacción amosou ter un grande efecto sobre o rendemento. O cambio de THF por outro disolvente de tipo éter, coma o 1,4-dioxano, provocou unha diminución considerable do rendemento do produto **9aa**, do mesmo xeito ca un disolvente pouco polar, coma o tolueno, ou haloxenado, como é o caso do CH₂Cl₂, pero mantendo unha selectividade **9aa**/**10aa** superior a 95:5 (entradas 8-10). Finalmente, a reacción en disolventes moi polares de tipo amida, coma a DMF e a DMA, resultou na descomposición das substancias de partida a unha mestura complexa de produtos que non se puideron identificar (entradas 9-10). Concluíuse que as condicións óptimas de reacción son o emprego de LiO^tBu como base en THF, a temperatura ambiente e cunha concentración de 0.1 M relativa ao reactivo limitante **7a**.

Para rematar coa optimización desta reacción fíxose un estudo da relación estequiométrica entre as substancias de partida **7a**, **8a** e B₂(pin)₂ (Táboa 14).

Táboa 14. Optimización da relación estequiométrica entre **7a**, **8a** e B₂(pin)₂.



Entrada	Equiv 7a	Equiv 8a	Equiv B ₂ (pin) ₂	9aa ^a	10aa ^a	11a ^a	12a ^a	9aa/10aa ^b
1	1	1.5	1.5	60	<5	<5	12	>95:5
2	1	1.5	2	48	<5	<5	32	>95:5
3	1	2	1.5	60	<5	<5	16	>95:5
4	1	2	2	60	<5	<5	28	>95:5
5	1	5	1.5	20	<5	<5	<5	>95:5
6 ^c	1	1.5	1.5	45	<5	<5	26	>95:5
7	2	1	1.5	22	<5	<5	38	>95:5

^aRendementos (%) determinados mediante a análise do cru da reacción por ¹H-RMN empregando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno.

^bDeterminado mediante a análise do cru de reacción por ¹H-RMN empregando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno. ^c0.5 equiv de **8a** iniciais máis 1 equiv con adición lenta (0.1 mmol/h).

O aumento da proporción de $B_2(\text{pin})_2$ produciu unha diminución no rendemento de **9aa** (entrada 2). Polo contrario, o aumento da cantidade do benzoato de morfolina **8a** mantendo a de $B_2(\text{pin})_2$ invariante deu un resultado moi similar ao obtido con 1.5 equiv de cada un destes reactivos (entrada 3). Empregando 2 equiv de **8a** e $B_2(\text{pin})_2$ non se conseguiu aumentar o rendemento e a cantidade que se formou do subproduto de protoboración **12a** foi maior (entrada 4). Un grande exceso de **8a** foi contraproducente, observando tan só un 20% do produto **9aa**. Posto que a consumición da amina electrófila **8a** é máis rápida cá do aleno, probablemente debido á súa descomposición no medio de reacción, engadiuse lentamente 1 equiv de **8a** sobre unha mestura de reacción que contiña inicialmente 0.5 equiv deste reactivo, observando unha diminución do rendemento, polo que a adición lenta da amina foi descartada como solución a este problema (entrada 6). Por último, o emprego dun exceso de fenilaleno **7a** e a amina electrófila **8a** como reactivo limitador ocasionou unha baixada considerable no rendemento do β -aminoalquenilboronato **9aa**.

3.3.2.2 Alcance e limitacións do aleno **7**

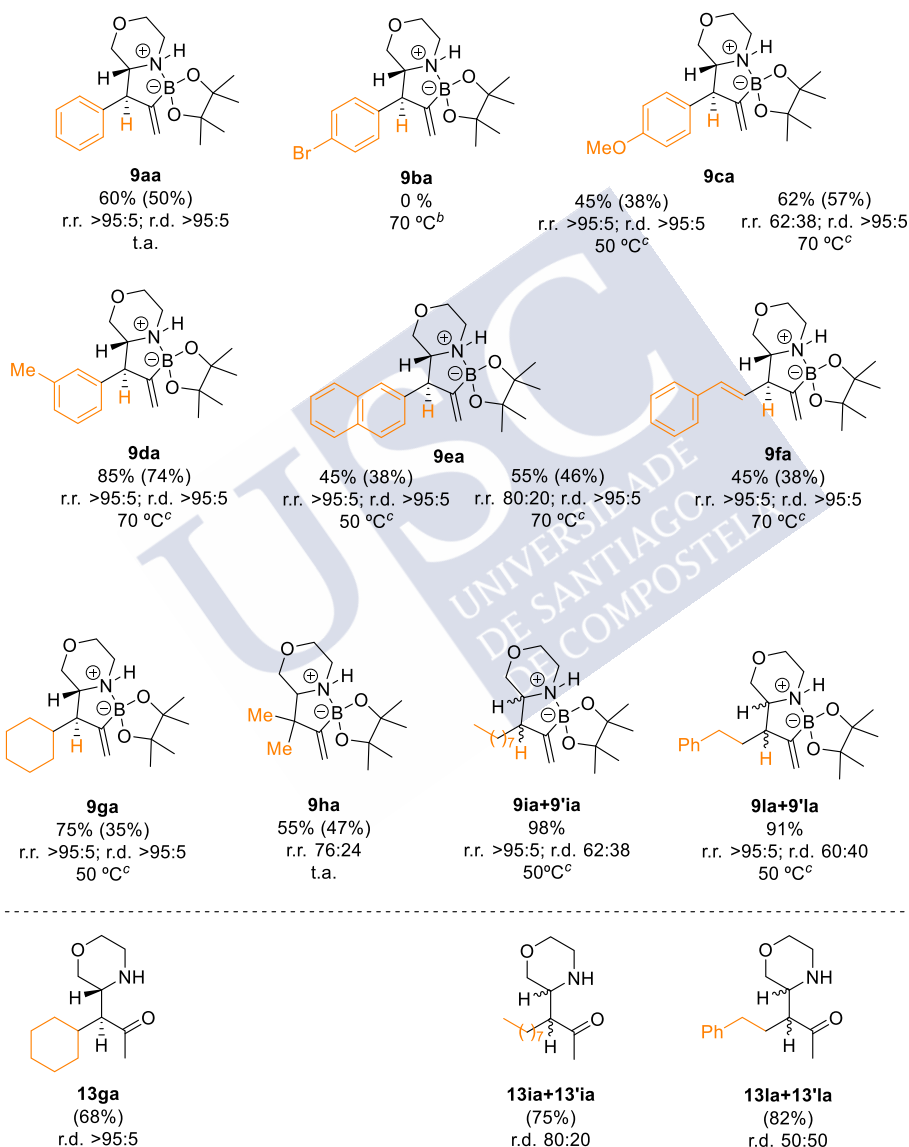
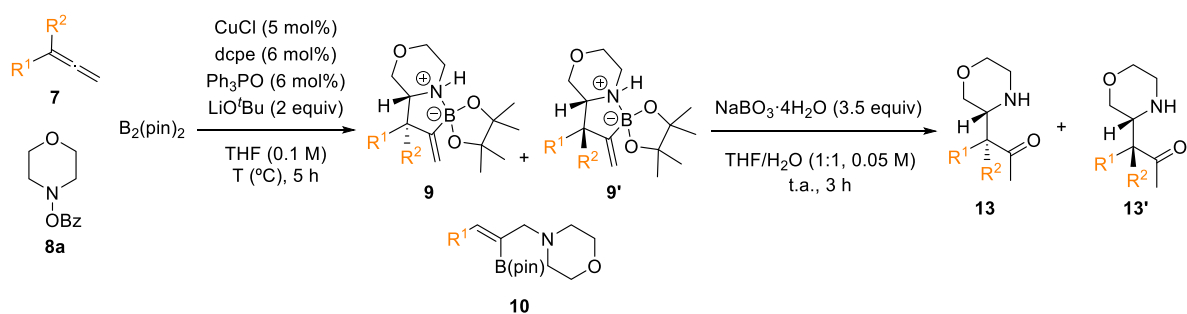
Unha vez optimizadas as condicións de reacción (**Táboa 13**, entrada 1), procedeuse a estudar o seu alcance e limitacións empregando diferentes alenos **7** (**Táboa 15**). Tal e como se viu anteriormente, o fenilaleno **7a** reacciona co benzoato de morfolina **8a** e co $B_2(\text{pin})_2$ para formar rexio- e diastereoselectivamente o produto **9aa**, o cal se illou cun 50% de rendemento. Pola contra, o 4-bromofenilaleno **7b**, cunha menor riqueza electrónica, non experimentou conversión algunha aínda aumentando a temperatura a 70 °C e tras 24 h de reacción. A substitución do anel aromático do aleno con grupos dadores de electróns nas posicións *meta* e *para* proporcionou os produtos **9ca** e **9da** con bos rendementos e excelentes diastereoselectividades. No caso do 4-metoxifenilaleno **7c**, o aumento da temperatura a 70 °C ocasionou unha perda de rexioselectividade, mais isto permitiu obter o β -aminoalquenilboronato **9ca** cun rendemento maior e mantendo a excelente r.d. Esta tendencia á perda de rexioselectividade co aumento da temperatura observouse tamén co emprego do 2-naftilaleno **7e**, dando lugar ao produto **9ea** cun 46% de rendemento e, de novo, cunha selectividade maior de 95:5. O β -aminoalquenilboronato **9fa**, que contén un substituínte β -estirenilo, puido sintetizarse a 70 °C con excelentes rexio- e diastereoselectividades, aínda que cun rendemento moderado. Este é un exemplo da elevada quimioselectividade desta reacción, pois o β -estirilaleno **7f** podería experimentar a borilcupración do estireno e, aínda reaccionando exclusivamente o aleno, o alilcobre resultante tería unha terceira posición nucleófila: o carbono

ε. Por outra banda, comprobouse que esta reacción tolera o emprego dos alenos alifáticos **7g-l**. O produto **9ga**, cun substituínte ciclohexilo, illouse cun 35% de rendemento mediante cristalización, pois amosou ser inestable nas condicións de purificación por cromatografía. No entanto, este produto puido oxidarse para obter a β-aminocetona **13ga** cun rendemento bo. O emprego do aleno 1,1-disubstituído **7h** proporcionou o β-aminoalquenilboronato **9ha** cun rendemento moderado pese á diminución da rexioselectividade. Por último, a reacción cos alenos **7i** e **7l**, que conteñen substituíntes alquilo primarios, dá lugar aos produtos **9ia** e **9la** xunto cos correspondentes diastereoisómeros **9'ia** e **9'la** cunha menor diastereoselectividade, pero cun rendemento excelente medido por ¹H-RMN. Cabe destacar que, bardante os produtos **9ia** e **9la**, todos os β-aminoalquenilboronatos **9** se obtiveron con total diastereoselectividade.



Reacción Tricomponente entre Alenos, Ésteres de Hidroxilamina e Bis(pinacolato) de Diboro Catalizada por Cobre

Táboa 15. Síntese de β -aminoalquenilboronatos empregando diferentes alenos **7**.^a



^aReacciones llevadas a cabo nunha escala de 0.3 mmol. r.r. \equiv relación rexioisomérica (**9-9'**/**10**). r.d. \equiv relación diastereoisomérica (**9/9'**). Rendementos (%) conxuntos de **9** e **9'** determinados mediante a análise do cru da reacción por ¹H-RMN empregando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno. Rendementos (%) dos produtos illados entre paréntese. ^b24 h de reacción. ^c1 h de reacción.

A configuración relativa do diastereoisómero maioritario **9** foi determinada no produto **9ca** mediante cristalografía de raios X (**Figura 6**), observando unha estereoquímica (S^*,R^*) na cal os átomos de H se atopan en disposición *anti*. Ademais, con este experimento determinouse que existe un enlace covalente N–B, cunha distancia de enlace de 1.67 Å, que forma unha estrutura de tipo espiro[4.4]nonano co grupo B(pin). O sinal a 16.6 ppm no espectro de ^{11}B -RMN de **9ca** indica que este enlace está presente tamén en disolución.

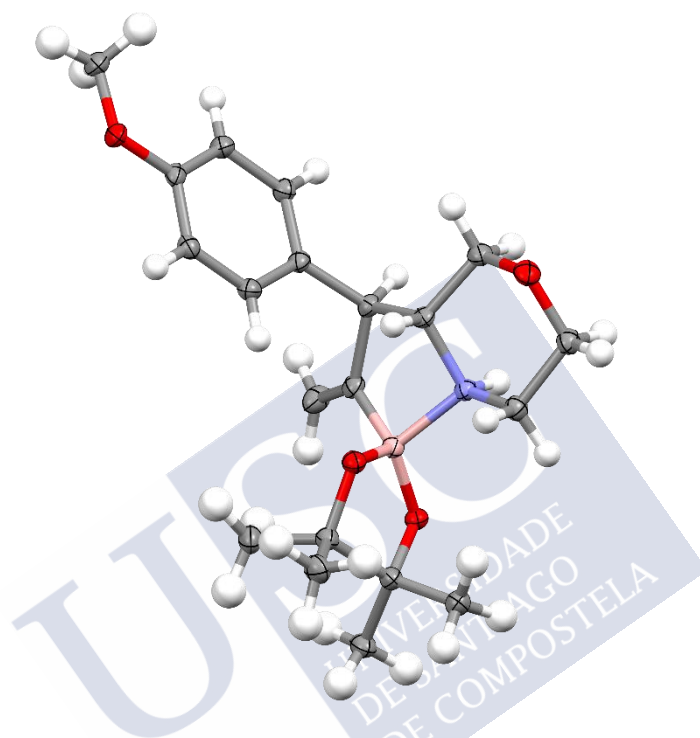
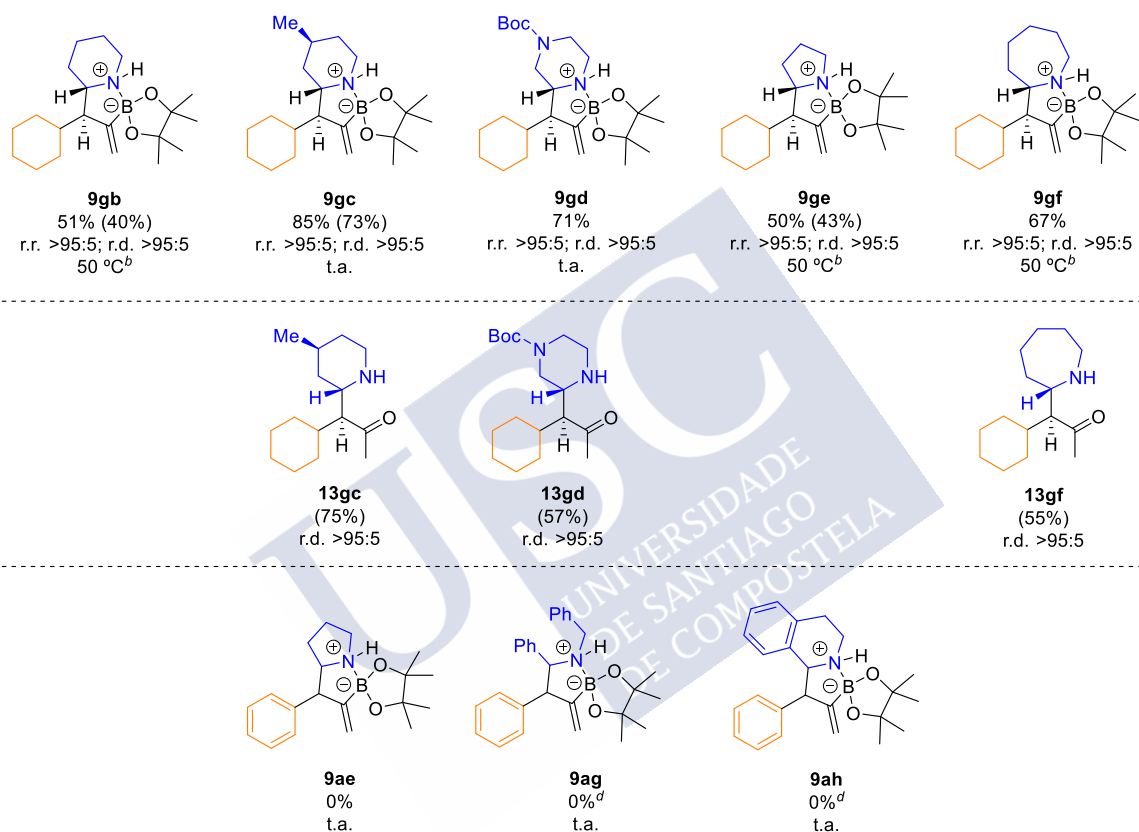
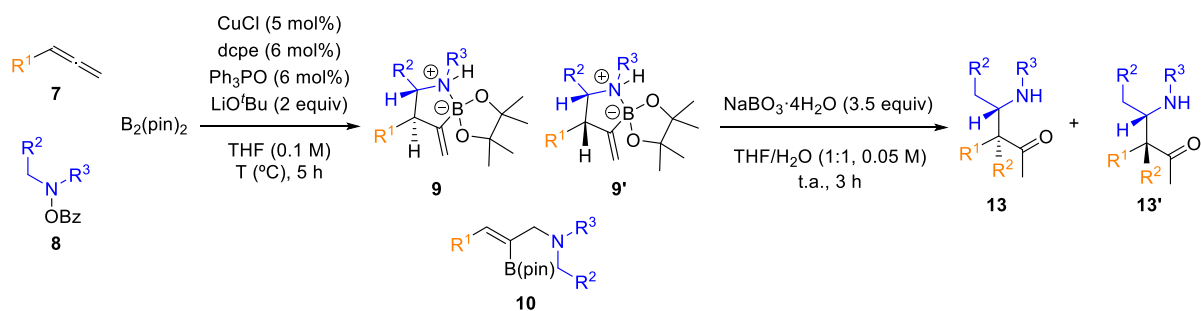


Figura 6. Estrutura do β -aminoalquenilboronato **9ca** determinada mediante cristalografía de raios X. Elipsoides representados cunha probabilidade do 50%. $d_{\text{B-N}} = 1.67$ Å.

3.3.2.3 Alcance e limitacións do éster de hidroxilamina **8**

O seguinte paso nesta investigación foi o estudo da síntese de β -aminoalquenilboronatos **9** empregando diferentes ésteres de hidroxilamina **8** (**Táboa 16**). A reacción do ciclohexilaleno **7g** con aminas electrófilas cíclicas proporcionou os correspondentes produtos **9gb-9gf** con moderados a moi bos rendementos e excelentes rexio- e diastereoselectividades. Así, obtívose o β -aminoalquenilboronato **9gb** cun moderado 40% de rendimento usando o benzoato de piperidina **8b**. Porén, a reacción co benzoato de 4-metilpiperidina **8c** deu lugar ao produto **9gc** cun 85% de rendimento medido por ^1H -RMN, podendo illar o devandito composto **9gc**, así como a β -aminocetona **13gc** derivada da súa oxidación cun rendimento moi bo. Neste caso, **9gc** foi o único produto observado, amosando que esta reacción permite o control dos tres novos centros estereoxénicos formados cunha

excelente quimio-, diastereo- e rexioselectividade. Este produto non se puido analizar mediante difracción de raios X, de xeito que a configuración relativa propúxose de acordo cos cálculos computacionais que se amosan na **Figura 7**. Determinouse unha diferenza de 3.7 kcal/mol entre o estado de transición máis estable **TS1**, no cal o grupo metilo da 4-metilpiperidina se atopa o máis afastado posible do alilcobre (**Figura 7a**), e **TS2**, cun substituínte metilo ocasionando impedimento estérico co alilo (**Figura 7b**). Por outra banda, obtívose o β -aminoalquenilboronato **9gd**, derivado do benzoato de 1-boc-piperazina **8d**, cun rendemento bo medido por ^1H -RMN. Este produto non puido illarse mediante cromatografía, razón pola cal se illou a β -aminocetona **13gd** cun 57% de rendemento trala súa oxidación. As aminas electrófilas cíclicas de 5 e 7 membros **8e-f** reaccionaron satisfactoriamente co ciclohexilaleno **7g** para formar os correspondentes produtos **9ge** e **9gf** con rendementos moderado e bo, respectivamente, pero cunhas rexio- e diastereoselectividade excelentes. Debido a problemas coa purificación de **9gf**, este produto oxidouse para obter a correspondente β -aminocetona **13gf** cun 55% de rendemento. Pese a que o benzoato de pirrolidina **8e** reaccionou de xeito aceptable co ciclohexilaleno **7g**, non o fixo así co fenilaleno **7a**, observando unha mestura complexa de produtos que non se puideron identificar. Por último, os ésteres de hidroxilamina **8g** e **8h**, que conteñen protóns bencílicos na súa estrutura, non produciron conversión algunha do fenilaleno **7a** aos correspondentes produtos **9ag** e **9ah**, xa que estas aminas descompuxéronse no medio de reacción sen reaccionar co aleno.

Táboa 16. Síntese de β -aminoalquenilboronatos empregando diferentes ésteres de hidroxilamina **8**.^a

^ar.r. \equiv relación rexioisomérica (**9-9'**/**10**). r.d \equiv relación diastereoisomérica (**9/9'**). Rendementos (%) conxuntos de **9** e **9'** determinados mediante a análise do cru da reacción por ¹H-RMN empregando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno. Rendementos (%) dos produtos illados entre paréntese. ^b1 h de reacción.

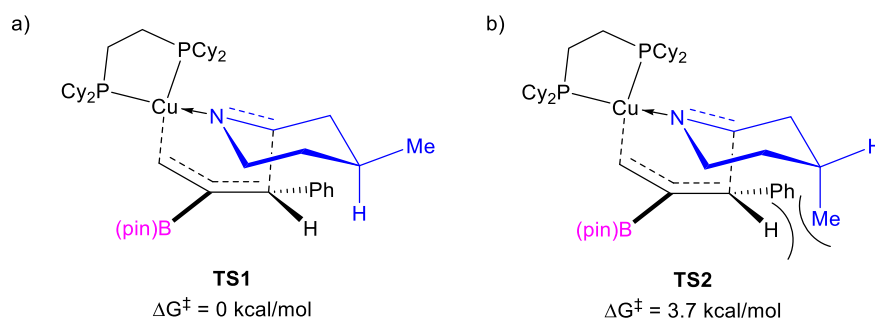
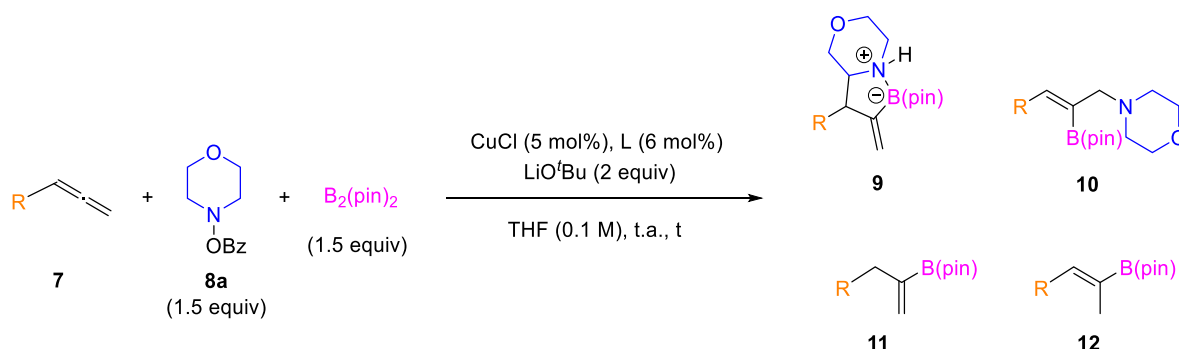


Figura 7. Estados de transición calculados para a formación de **9gc**. Valores de enerxía libre referenciados con respecto de **TS1**.

3.3.3 Síntese de α -aminoalquenilboronatos mediante a reacción tricomponente entre alenos, ésteres de hidroxilamina e $B_2(\text{pin})_2$

Atendendo á rexiodiverxencia observada na optimización de ligandos preliminar desta reacción (apartado 3.3.1, **Táboa 9**), decidiuse investigar a síntese dos α -aminoalquenilboronatos **10**, os cales se forman na presenza de fosfinas monodentadas como ligandos do cobre. Utilizando as condicións previamente optimizadas para a síntese de β -aminoalquenilboronatos (véxase apartado 3.3.2.1) e tendo en conta que a PCy_3 é o ligando co que se obtivo o produto **10aa** nun rendemento maior (apartado 3.3.1, **Táboa 9**, entrada 17) levouse a cabo unha optimización da reacción para obter selectivamente os α -aminoalquenilboronatos **10** (**Táboa 17**). Tal e como se observara anteriormente, na reacción entre o fenilaleno **7a** e o benzoato de morfolina **8a** co ligando PCy_3 obtívoase unha mestura 26:74 de **9aa/10aa** cun 57% de rendemento conxunto, ademais dos subprodutos **11a** e **12a** (entrada 1). Posto que a reacción transcorre en tan só uns minutos a temperatura ambiente, levouse a cabo a reacción diminuindo a temperatura a 0 °C, observando a formación quimio- e rexioselectiva do produto **10aa** cun 51% de rendemento por 1H -RMN, podendo illalo cun 48 % (entrada 2). Debido ao solapamento dos sinais correspondentes ao anel aromático e ao protón olefínico no espectro de 1H -RMN de **10aa**, non se puido determinar a estereoquímica do alqueno neste produto mediante técnicas de 2D-RMN. Por outra banda, dado o forte efecto da adición do Ph_3PO visto na síntese de β -aminoalquenilboronatos (véxase apartado 3.3.2.1.1), decidiuse comprobar se este induce algún cambio na reactividade cando se emprega PCy_3 , observando un resultado similar ao obtido sen aditivo (entrada 3). De haber algún efecto por parte do aditivo, esperaríase un cambio na rexioselectividade para obter o produto **9aa** en maior proporción. Por último, o 4-metoxifenilaleno **7c** deu lugar a unha mestura de isómeros xeométricos *E/Z* en proporción 70:30, sendo o produto maioritario o isómero *E* **10ca**.

Táboa 17. Optimización da síntese de α -aminoalquenilboronatos **10**.

Entrada	R	t	9aa ^a	10aa ^a	11a ^a	12a ^a	9aa/10aa ^b	E/Z
1	Ph	10 min	15	42	23	14	26:74	n.d.
2 ^b	Ph	1 h	<5	51 (48)	5	9	>5:95	n.d.
3 ^c	Ph	10 min	22	39	24	13	36:64	n.d.
4 ^c	4-OMeC ₆ H ₄	1 h	<5	54 (51)	<5	<5	>5:95	70:30

^aRendementos (%) determinados mediante a análise do cru da reacción por ¹H-RMN empregando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno. Rendementos (%) dos produtos illados entre paréntese. ^b0 °C. ^cEngadiuse Ph₃PO (6 mol%).

A configuración relativa de **10ac** e **10'ac** foi determinada mediante experimentos de NOESY (**Figura 8**). O pico de cruce observado entre **H^b** e **H^c** corrobora que **10ac** se corresponde co isómero *E* indicando que estes dous átomos están preto no espazo e demostrando que **H^b** e a unidade de metilen-morfolina están en disposición *cis*. Por outro lado, o pico de cruce entre **H^{a'}** e **H^{c'}** proba que os grupos *p*-metoxifenilo e metilen-morfolina se atopan en *trans* no isómero **10'ac**, feito que demostra a xeometría *Z* deste composto.

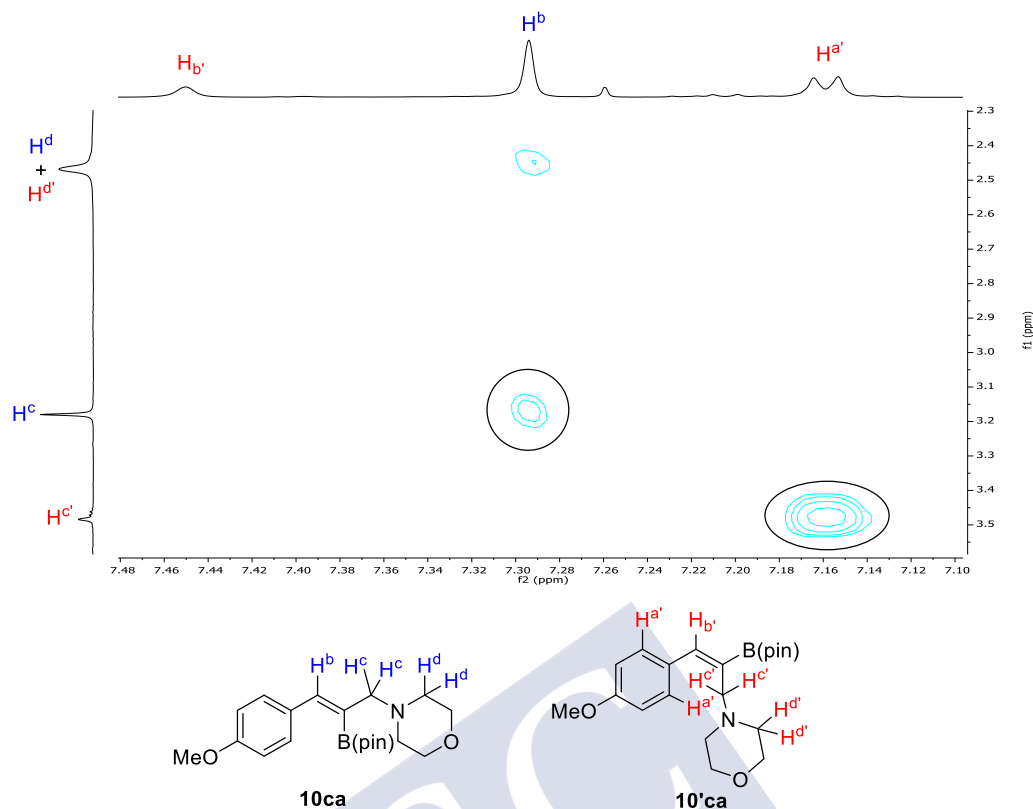


Figura 8. Ampliacións do espectro de NOESY da mestura de **10ca** e **10'ca**.

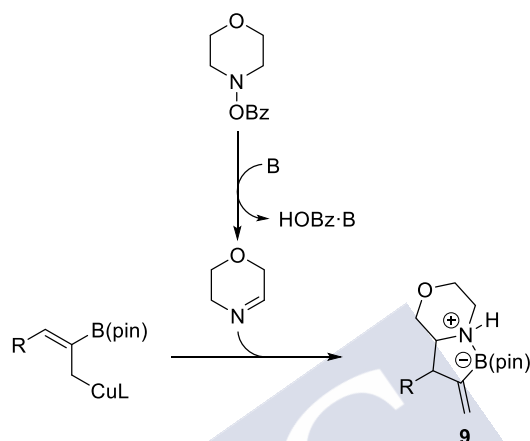
3.3.4 Estudos mecanísticos mediante cálculos DFT

A continuación, realizáronse estudos computacionais a respecto do mecanismo da reacción tricomponente entre alenos, ésteres de hidroxilamina e B₂(pin)₂ catalizada por cobre para tratar de dar unha explicación razoada da rexiodiverxencia observada co emprego de diferentes ligandos, así como do efecto do aditivo en combinación coa bis(fosfina) dcpe.

3.3.4.1 Consideracións previas

Como se viu nos apartados anteriores, a reacción tricomponente entre alenos, ésteres de hidroxilaminas e B₂(pin)₂ catalizada por complexos de cobre-bis(fosfina) proporciona maioritariamente os β-aminoalquenilboronatos **9**, mais co emprego de fosfinas monodentadas obtéñense selectivamente os α-aminoalquenilboronatos **10**. Antes de propoñer un mecanismo para a formación dos produtos, é importante comentar que o inesperado resultado observado na formación dos produtos **9** podería deberse á formación in situ da imina, a través da perda de HOBz mediada pola base (). Esta transformación ten un precedente, no cal You e colaboradores trataban de desenvolver a aminación do enlace C3–H de indolin-2-onas con *O*-

benzoilhidroxilaminas cíclicas catalizada por paladio.¹²⁰ En lugar de ocorrer o devandito proceso, o que observaron foi o acoplamento cruzado deshidroxenante entre o enlace C3–H das indolin-2-onas e o C–H en α ao N da amina electrófila. Os autores explican que isto é debido á formación *in situ* de iminas a partir dos ésteres de hidroxilamina que, en medio básico, experimentan unha eliminación do protón en α ao átomo de nitróxeno.



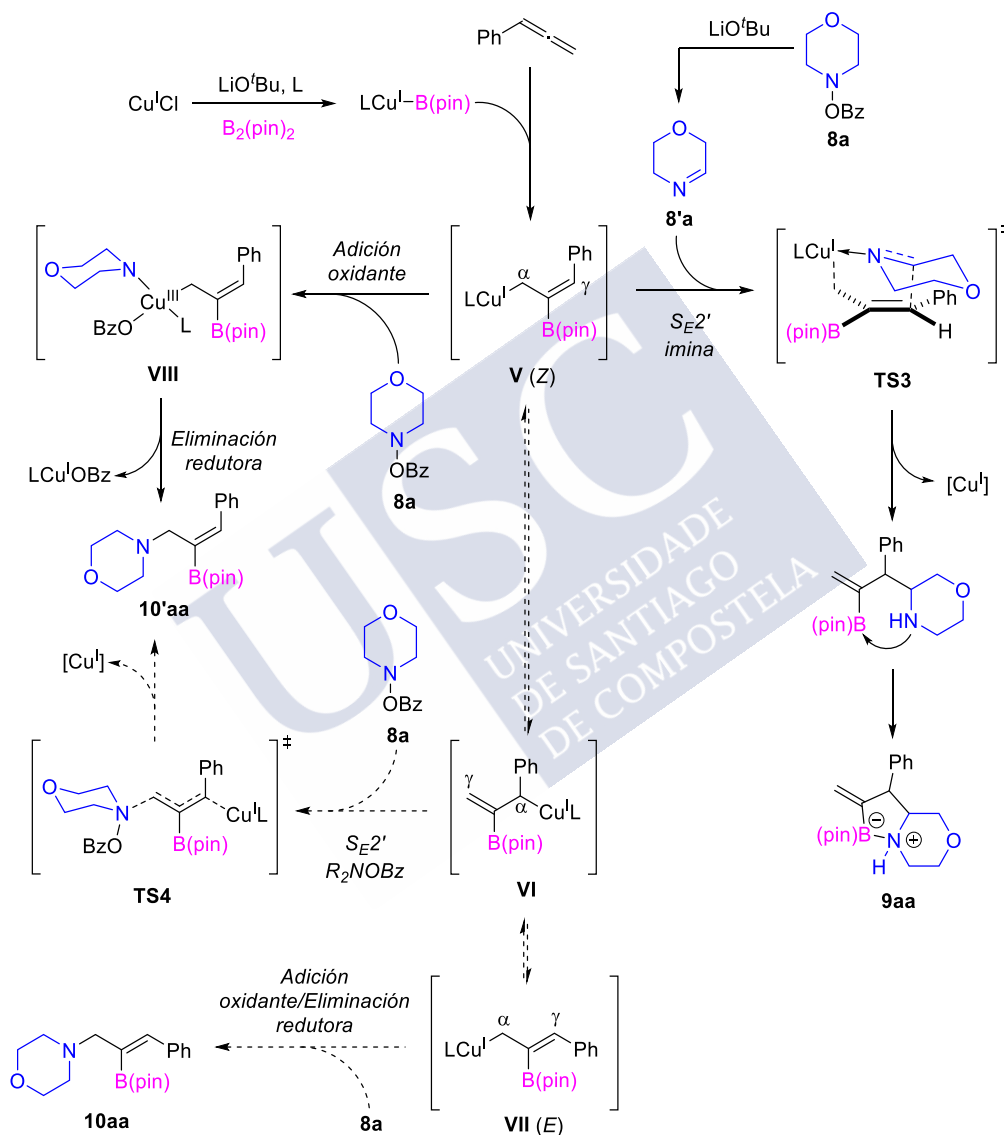
Esquema 79. Explicación da formación dos produtos **9** mediante á formación *in situ* de iminas a partir de ésteres de hidroxilamina.

Tendo en conta esta transformación do éster de hidroxilamina, no **Esquema 80** represéntase a proposta preliminar do mecanismo da reacción tricompoñente entre alenos, ésteres de hidroxilamina e $B_2(pin)_2$ catalizada por cobre. Inicialmente, o pre-catalizador $LCu(I)Cl$ reaccionaría co $LiOtBu$, xerando $LCu(I)-O^tBu$, o cal experimentaría unha metátese de enlaces σ co $B_2(pin)_2$ para xerar a especie cataliticamente activa $LCu(I)-B(pin)$. A continuación, o fenilaleno **7a** inseriríase no enlace $Cu-B$ para formar a especie de β -boril- σ -alilcobre **V**. Supúxose que a inserción transcorrería de maneira rexioselectiva para formar o alilcobre linear **V** atendendo aos estudos previos sobre a etapa de borilcupración do aleno realizados polo grupo de Hoveyda.¹⁰² Segundo estes antecedentes, o alilcobre linear **V** podería estar en equilibrio co seu isómero ramificado **VI** dependendo da natureza do ligando L. Así, a formación do β -aminoalquenilboronato **9aa** podería ter lugar mediante a S_E2' entre a posición γ do alilcobre **V** e o carbono sp^2 da imina **8'a**, formada *in situ* por reacción do benzoato de morfolina **8'a** co LiO^tBu , probablemente a través dun estado de transición cíclico de 6 membros no cal o átomo de N estría coordinado ao Cu, segundo os precedentes da carboboración de alenos con iminas (véxase apartado 3.1.4.2).¹⁰⁹ Por outra banda, habería dúas posibilidades para a formación do α -aminoalquenilboronato **10aa**. A primeira sería a adición oxidante do

¹²⁰ Li, G.; Qian, S.; Wang, C.; You, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7837–7840.

Reacción Tricomponente entre Alenos, Ésteres de Hidroxilamina e Bis(pinacolato) de Diboro Catalizada por Cobre

enlace N–O da amina electrófila **8a** ao complexo de alilcobre **V** para xerar a especie de alil-Cu(III) **VII**, que experimentaría unha eliminación redutora C–N para dar lugar ao produto **10aa**. A segunda posibilidade sería a S_E2' en γ entre o alilcobre ramificado **VI** e o éster de hidroxilamina **8a**. Esta posibilidade teríase en conta no caso de haber un equilibrio entre as especies de alilcobre **V** e **VI**, sempre e cando a barreira enerxética deste proceso sexa inferior ás enerxías de activación das reaccións de cada un dos intermedios **V** e **VI**.

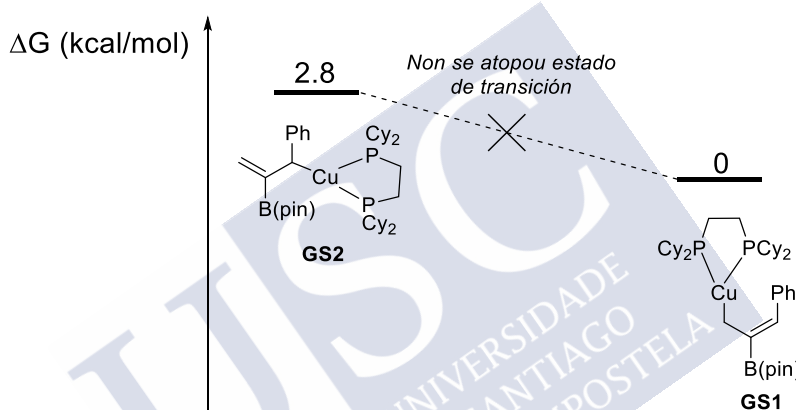


Esquema 80. Proposta mecanística inicial para a formación dos produtos **9aa** e **10aa/10'aa** mediante a reacción tricomponente entre alenos, ésteres de hidroxilamina e $\text{B}_2(\text{pin})_2$.

Outra cuestión a considerar era o efecto da base de Lewis, a cal suprime a formación de **10** tan só no caso de empregar dcpe como ligando.

3.3.4.2 Cálculos computacionais realizados co ligando voluminoso dcpe

Comezouse o estudo teórico do mecanismo analizando a reacción entre o fenilaleno **7a**, o benzoato de morfolina **8a** e $B_2(\text{pin})_2$ empregando dcpe como ligando do cobre. En primeiro lugar, examinouse o posible equilibrio entre os alilcobre linear **GS1** e ramificado **GS2**. Tras múltiples intentos empregando diferentes métodos, non se atopou un estado de transición que conectase estes dous intermedios. Tendo en conta este feito, unido a que os autores de investigacións relacionadas coa borilcupración de alenos propuxeron a formación exclusiva dun alilcobre linear sen posibilidade de estar en equilibrio co seu isómero ramificado cando se empregan ligandos voluminoso,^{81,102} supúxose que tal equilibrio non tiña lugar, polo que se descartaron os mecanismos que implicasen o complexo **GS2**.

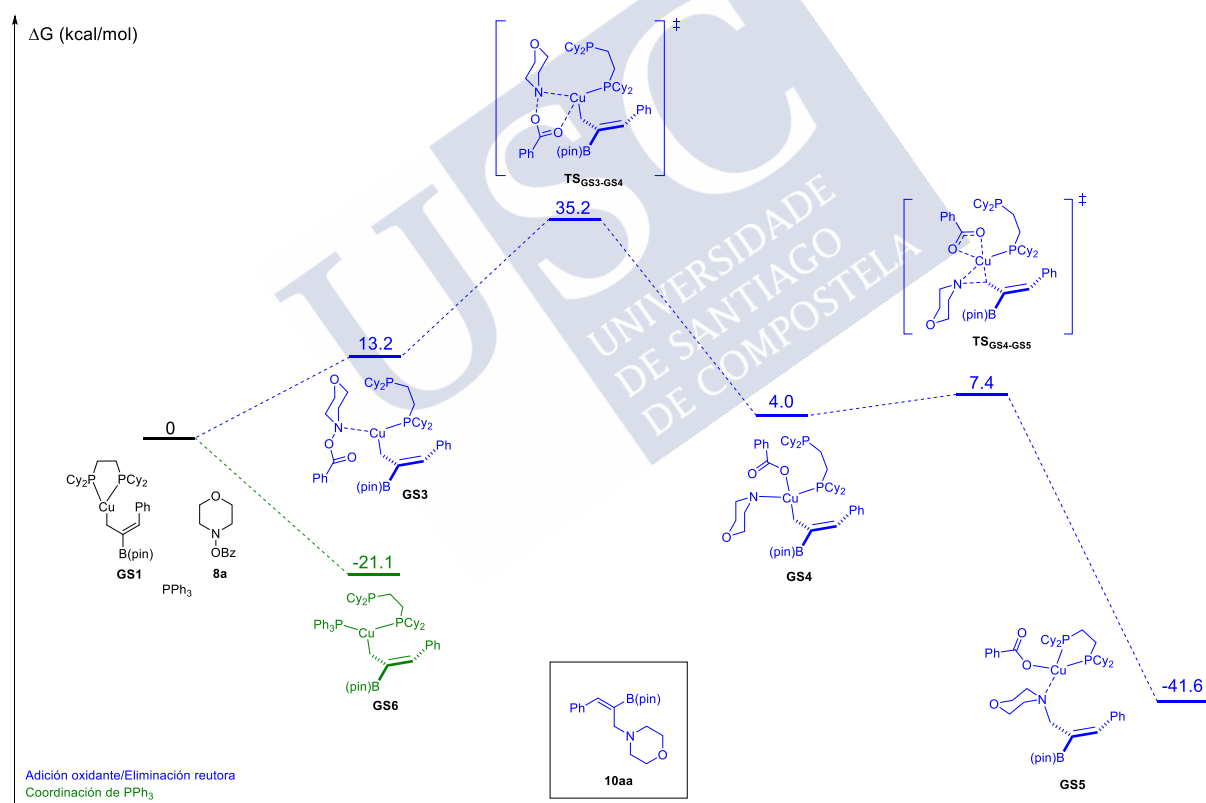


Esquema 81. Comparación das enerxías do alilcobre linear **GS1** coa do seu isómero ramificado **GS2**. As enerxías están referenciadas con respecto á de **GS1**.

Así, realizáronse cálculos computacionais para a formación do produto **10aa** a partir do alilcobre **GS1**, que contén o ligando dcpe (**Esquema 82**). Durante a procura do estado de transición para a adición oxidante, observouse que a dcpe disocia facilmente unha unidade de fosfina, feito que ocorre mesmo na coordinación previa da amina electrófila **8a** para formar o complexo **GS3**. A partir do intermedio **GS3**, a adición oxidante transcorre con asistencia do osíxeno carbonílico do benzoato a través do estado de transición cíclico de 5 membros **TS_{GS3-GS4}**, o cal ten unha enerxía de 35.2 kcal/mol con respecto das substancias de partida. Esta adición oxidante proporciona o complexo de alil-Cu(III) **GS4**, que evoluciona mediante unha rápida eliminación redutora C–N ($\Delta G^\ddagger = 3.4$ kcal/mol) ao α -aminoalquenilboronato **GS5**. A etapa de adición oxidante é irreversible, pois a barreira do proceso inverso é moi elevada (31.2 kcal/mol).

Reacción Tricomponente entre Alenos, Ésteres de Hidroxilamina e Bis(pinacolato) de Boro Catalizada por Cobre

Por outro lado, tratou de explicarse o efecto da base de Lewis engadida para aumentar a selectividade e eficiencia da reacción (véxase apartado 3.3.2.1.1). No **Esquema 82** compárase a enerxía da especie de alilcobre coa PPh_3 coordinada **GS5** coa do complexo previo á adición oxidante **GS3**, observando unha diferenza de 34.3 kcal/mol entre eles, ademais de que **GS5** supón unha estabilización de 21.1 kcal/mol con respecto das substancias de partida. Deste xeito, explícase que o aditivo bloquea o camiño de adición oxidante/eliminación reductora que leva ao produto **10aa**. Cando se coordina o aditivo, volve observarse unha disociación parcial da bis(fosfina) dcpe, que pasaría a actuar como ligando monodentado permitindo acomodar o ligando extra PPh_3 ao diminuír o impedimento estérico en torno ao cobre. A flexibilidade estrutural dos ligandos de tipo bis(fosfino)etano pode ser a causa de que o efecto do aditivo só fose significativo cando se empregaron as bis(fosfinas) dcpe e dppe (apartado 3.3.2.1.1, **Táboa 12**).



Esquema 82. Perfil de enerxía libre para a formación do β -aminoalquenalboronato **10aa** (azul) e a coordinación da PPh_3 ao complexo de alilcobre (verde). As enerxías están referenciadas con respecto da suma das enerxías de **GS1**, **8a** e PPh_3 .

Por último, calculouse un estado de transición **TS5** para a formación do β -aminoalquenalboronato **9aa** tendo en conta a configuración relativa observada experimentalmente, que transcorrería mediante un mecanismo de $\text{S}_{\text{E}}2'$ entre a imina **8'a** e o

intermedio de alilcobre linear **GS1**. Determinouse que este estado de transición ten unha enerxía de 17.7 kcal/mol empregando o mesmo sistema de referencia que para a adición oxidante (**Figura 9**), unha enerxía moito menor que a barreira para dita etapa. Así, a adición oxidante do benzoato de morfolina ao alilcobre **GS1** non sería competitiva coa S_E2' entre a imina **8'a** e este mesmo intermedio. A razón de que, en ausencia de aditivo, se forme unha mestura 61:39 de **9aa/10aa** (apartado 3.3.1, **Táboa 9**, entrada 11) é que a imina **8'a** non está presente dende o inicio da reacción, senón que se forma gradualmente a partir de **8a**. Propúxose que a adición oxidante que levaría ao α -aminoalquenilboronato **10aa** tería lugar mentres a concentración de imina **8'a** no medio de reacción fose demasiado baixa para que a ocorra a S_E2' , explicando así a formación dunha mestura de produtos.

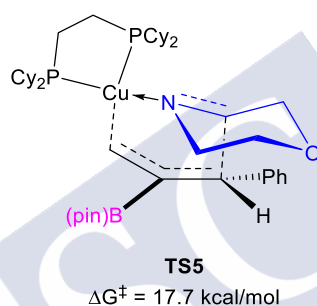
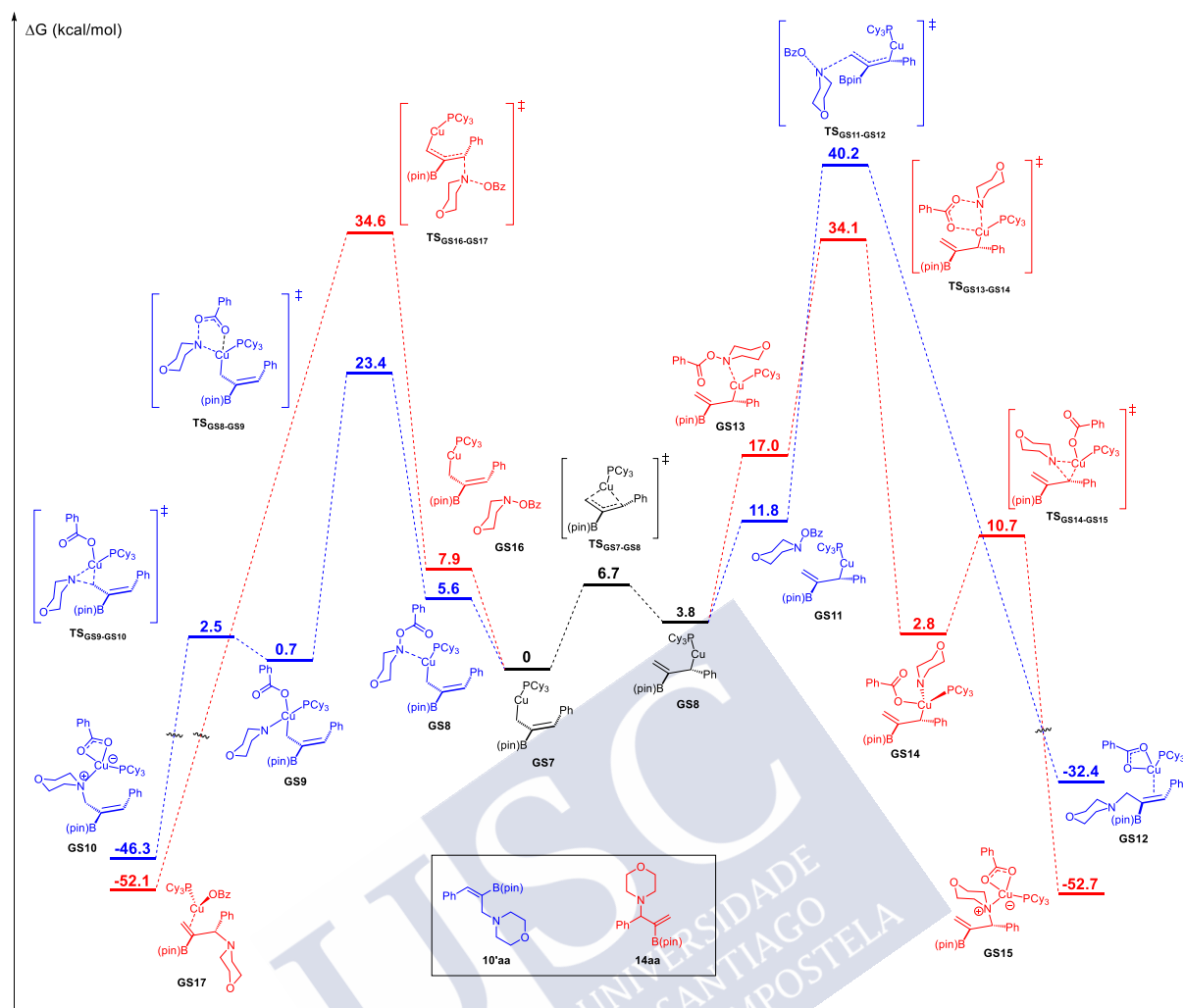


Figura 9. Estado de transición calculado para a S_E2' entre a imina **8'a** e o alilcobre linear **GS1**. Enerxía libre referenciada con respecto da suma de **GS1**, PPh_3 e **8a**.

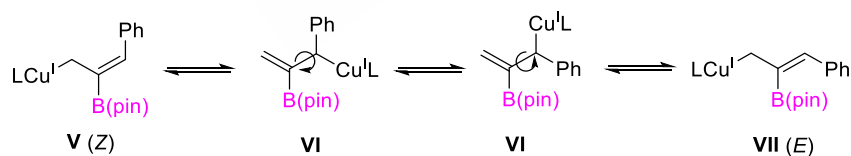
3.3.4.3 Cálculos computacionais realizados co ligando pouco voluminoso PCy_3

O emprego de fosfinas monodentadas, como a PCy_3 , na reacción entre alenos, ésteres de hidroxilamina e $B_2(pin)_2$ dá lugar, selectivamente, a α -aminoalquenilboronatos **10**. Igual que no caso do caso do alilcobre con dcpe coordinado, habería dúas posibilidades para a formación de **10aa/10'aa**: unha secuencia de adición oxidante da amina electrófila **8a** ao alilcobre linear **V** seguida dunha eliminación redutora C–N ou unha S_E2' en γ entre **8a** e o alilcobre ramificado **VI** (**Esquema 80**). Posto que o ligando PCy_3 ocasiona un impedimento estérico moito menor que a dcpe, determinouse que o equilibrio entre especies de alilcobre linear **GS7** e ramificado **GS8** é posible. Así, atopouse que este equilibrio ten lugar a través do estado de transición cíclico de 4 membros $TS_{GS7-GS8}$, o que supón unha barreira enerxética de 6.7 kcal/mol. Observouse que a adición oxidante do éster de hidroxilamina **8a** ao alilcobre linear **GS7** ten lugar dende o complexo previo **GS8** a través do estado de transición cíclico de 5 membros $TS_{GS8-GS9}$ ($\Delta G^\ddagger = 23.4$ kcal/mol), de maneira análoga ao caso da dcpe, para formar o complexo de alil-Cu(III) **GS9**, o cal experimenta unha eliminación redutora rápida ($\Delta G^\ddagger = 1.8$ kcal/mol)

dando lugar ao precursor do produto final **GS10**. O α -aminoalquenilboronato **10** podería formarse a través dunha S_E2' entre o alilcobre ramificado **GS8** e a amina electrófila **8a**, mais este proceso ten unha barreira enerxética de 40.2 kcal/mol segundo os cálculos computacionais realizados, polo que este mecanismo non sería competitivo coa adición oxidante a **GS7**. Por outra banda, o mecanismo de adición oxidante e eliminación redutora de **GS8**, así como a S_E2' do seu isómero **GS7**, non serían competitivos coa adición oxidante e eliminación redutora de **GS7**. Isto é consistente cos resultados experimentais, pois en ningún caso se observou o α -aminoalquenilboronato ramificado **14aa** ao que conducen os devanditos procesos. Cabe destacar que a barreira enerxética do equilibrio entre **GS7** e **GS8** (6.7 kcal/mol) é moito menor que a enerxía de activación do proceso de aminación máis rápido calculado dende estes intermedios (adición oxidante a **GS7**, $\Delta G^\ddagger = 23.4$ kcal/mol) polo que, segundo o principio de Curtin-Hammett, estableceríase o equilibrio termodinámico entre **GS7** e **GS8**. Observando que o camiño de adición oxidante/eliminación redutora dende **GS7** é, con moita diferenza, o proceso máis favorable, este sería o único proceso posible. Ademais, tendo en conta que se establece o equilibrio entre os alilcobre linear **GS7** e ramificado **GS8**, cabería a posibilidade de que **GS8** isomerizase tanto ao alilcobre linear *Z* como ao seu isómero *E* mediante a rotación do enlace C–C (**Esquema 84**). Isto explicaría a formación dunha mestura de isómeros xeométricos na síntese de **10ca** (apartado 3.3.3, **Táboa 17**).



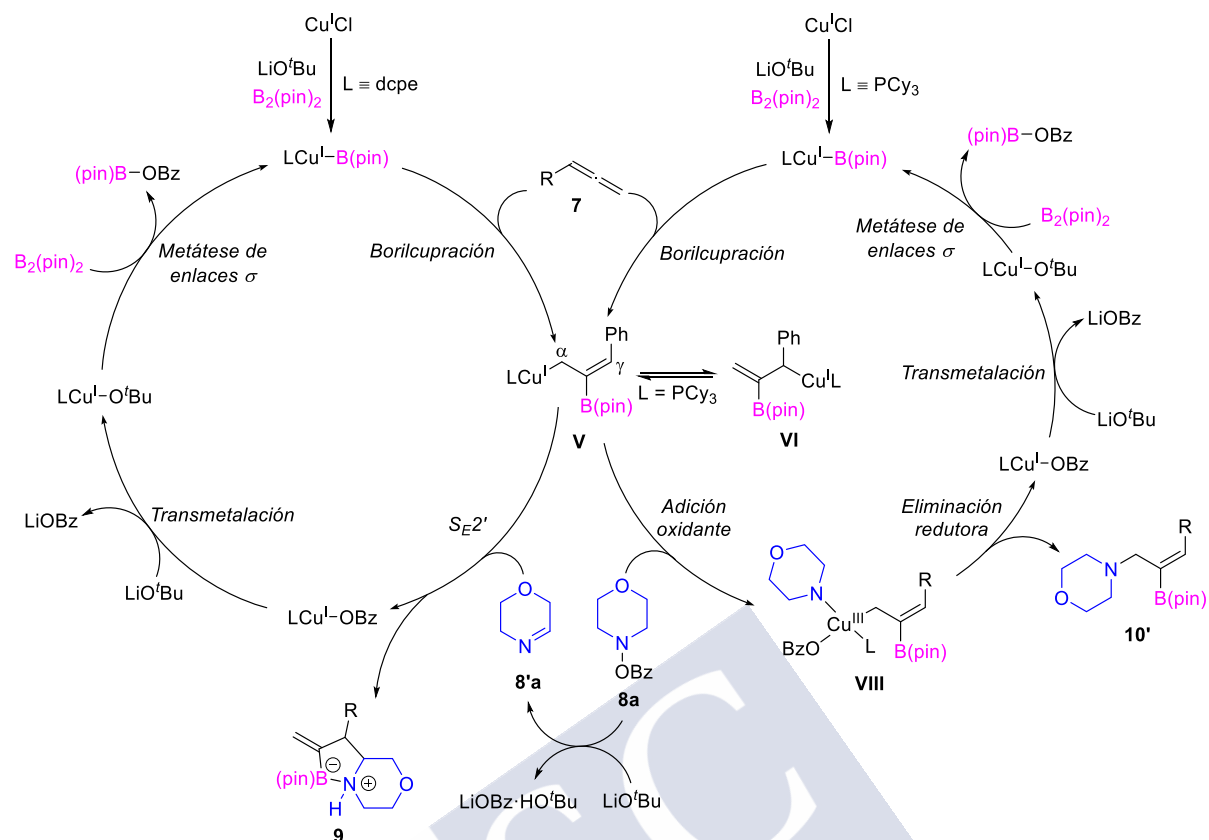
Esquema 83. Perfil de enerxía libre para os posibles mecanismos de formación do α -aminoalquenilboronato **10'aa** (azul) e do α -aminoalquenilboronato **14aa** (vermello). As enerxías están referenciadas con respecto de **GS7**.



Esquema 84. Isomerización do alilcobre ramificado **VI** nos alilcobres lineares **V** (Z) e **VII** (E).

3.3.4.4 Ciclo catalítico proposto para a reacción tricomponente entre alenos, ésteres de hidroxilamina e $B_2(\text{pin})_2$ catalizada por cobre

Considerando as observacións experimentais e os estudos teóricos realizados sobre o mecanismo, propuxéronse os ciclos catalíticos representados no **Esquema 85** para a reacción tricomponente entre alenos, ésteres de hidroxilamina e $B_2(\text{pin})_2$ catalizada por cobre, tanto con ligandos monodentados como bidentados. A especie cataliticamente activa de borilcobre $\text{LCu-B}(\text{pin})$ formaríase *in situ* por reacción do precursor CuCl con LiOtBu , $B_2(\text{pin})_2$ e o ligando L . A continuación, tanto con dcpe como con PCy_3 actuando como ligandos, a borilcupración do aleno **7** tería lugar rexioselectivamente para formar o complexo de alilcobre linear **V**, o cal estaría en equilibrio co seu isómero ramificado **VI** no caso de que o ligando sexa PCy_3 . Por outra banda, a amina electrófila **8a** estaría experimentando gradualmente a eliminación de HOBz para formar a imina **8'a**. Deseguido, se $L \equiv \text{dcpe}$, a imina **8'a** reaccionaría co alilcobre **V** mediante $\text{S}_{\text{E}}2'$ para formar LCu-OBz e liberando o β -aminoalquenilboronato **9**. O benzoato de cobre non sería o suficientemente reactivo para romper o dímero $B_2(\text{pin})_2$ e rexenerar a especie cataliticamente activa de borilcobre,⁸⁹ polo que é necesaria unha transmetalación co LiO^tBu para formar $\text{LCu-O}^t\text{Bu}$, o cal é quen de reaccionar co $B_2(\text{pin})_2$ mediante unha metátese de enlaces σ para rexenerar o complexo de borilcobre inicial. Por outro lado, no caso de que $L \equiv \text{PCy}_3$, o alilcobre **V** reaccionaría co éster de hidroxilamina **8a** por adición oxidante dando lugar á especie de alil-Cu(III) **VIII**, que experimentaría unha eliminación redutora para xerar LCu-OBz xunto co produto **10'**. Cabe destacar que o equilibrio entre os intermedios **V** e **VI** posibilitaría a formación do isómero *E* **10**. Igual que no caso anterior, o benzoato de cobre reaccionaría mediante transmetalación co LiOtBu seguida de metátese de enlaces σ co $B_2(\text{pin})_2$ para rexenerar a especie activa de borilcobre.



Esquema 85. Ciclos catalíticos propuestos para a reacción tricomponente entre alenos, ésteres de hidroxilamina e $B_2(\text{pin})_2$ catalizada por cobre con ligandos voluminosos ($L = \text{dcpe}$, izquierda) e pouco voluminosos ($L = \text{PCy}_3$, derecha).

3.3.5 Conclusións

Desenvolveuse unha metodoloxía catalítica para a síntese de α - e β -aminoalquenilboronatos de forma rexio-, quimio- e diastereoselectiva.

A quimio- e rexiodiverxencia da reacción puido ser controlada modificando o ligando do catalizador de cobre empregado, así como coa adición dunha base de Lewis en cantidades catalíticas. Con dcpe, combinado co aditivo básico, obtivéronse β -aminoalquenilboronatos con rendementos de moderados a excelentes e con quimio-, rexio- e diastereoselectividades excelentes, podendo oxidar estes produtos para illar as β -aminocetonas correspondentes. Co emprego de PCy₃ como ligando, obtivéronse α -aminoalquenilboronatos con bos rendementos e excelentes quimio- e rexioslectividades.

Os cálculos computacionais realizados suxiren que a formación dos α -aminoalquenilboronatos ten lugar a través da adición oxidante do éster de hidroxilamina ao intermedio de alilcobre linear seguida da conseguinte eliminación redutora C–N, mentres que a os β -aminoalquenilboronatos se xerarían mediante a S_E2' entre este mesmo intermedio e unha imina, xerada *in situ* por reacción da amina electrófila coa base.

Do estudo teórico do mecanismo concluíuse que o aditivo engadido para aumentar a eficiencia e selectividade na síntese de β -aminoalquenilboronatos podería inhibir a secuencia de adición oxidante e eliminación redutora que leva ao α -aminoalquenilboronato correspondente.



4. PARTE EXPERIMENTAL





4.1 REACCIÓN EN TÁNDEM DE CARBOARILACIÓN/CICLACIÓN DE ALQUINILFOSFONATOS CON SALES DE DIARILIODONIO CATALIZADAS POR SALES DE COBRE(I)

4.1.1 Métodos xerais

Todas as reaccións se levaron a cabo en atmosfera inerte de argon e con disolventes anhidros, agás que se especifique o contrario. Os disolventes secáronse e desgasificáronse usando un sistema de purificación de disolventes *MBRAUN SPS-800 manual* (diclorometano, tetrahidrofurano, acetonitrilo e tolueno) ou destiláronse sobre CaH_2 (Et_3N e DIPA). Todos os reactivos foron comprados ás compañías Acros Organics Ltd., Aldrich Chemical Co. Ltd., Alfa Aesar, Strem Chemicals Inc., Fluorochem Ltd. ou TCI Europe N.V. e utilizados sen purificación adicional. Os sales de diariliodonio **2** foron preparados tal e como se describe na bibliografía.¹²¹

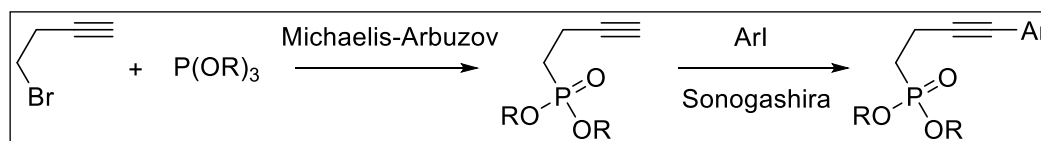
As cromatografías en capa fina analíticas realizáronse en placas de aluminio con xel de sílice adherido (60 F₂₅₄ Merck). Os compostos visualizáronse empregando luz ultravioleta cunha lonxitude de onda de 254 nm ou tratando o cromatofolio cunha disolución oxidante (disolución de 1.5 g de KMnO_4 , 10 g de KHCO_3 e 1.25 mL dunha disolución acuosa de NaOH (10 % en masa) en 200 mL de H_2O) e calor. As cromatografías en columna fixéronse empregando xel de sílice (60, 230-400 mesh, Merck).

A espectrometría de masas levouse a cabo nun espectrómetro Bruker microTOF. Os experimentos de ^1H -, ^{13}C -, ^{19}F - e ^{31}P -RMN realizáronse en espectrómetros Varian Inova 500 MHz, Varian Inova 400 MHz, Varian Mercury 300 MHz ou Bruker 250 MHz e os desprazamentos químicos están referenciados ao pico residual do disolvente. As constantes de acoplamento (J) están dadas en hertz (Hz). As multiplicidades indícase do seguinte xeito: s = singrete, d = dobrete, t = triplete, q = cuádruplete, p = quintuplete ou como combinación dos mesmos.

¹²¹ (a) Bielawski, M.; Olofsson, B., *Chem. Commun.* **2007**, 2521–2523. (b) Bielawski, M.; Zhu, M.; Olofsson, B., *Adv. Synth. Cat.* **2007**, 349, 2610–2618. (c) Phipps, R. J.; Gaunt, M. J., *Science* **2009**, 323, 1593–1597.

4.1.2 Procedementos experimentais e caracterización das substancias de partida

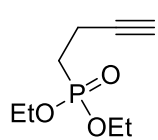
4.1.2.1 Síntese e caracterización dos alquínifosfonatos 1



Procedemento xeral A para as reaccións de Michaelis-Arbuzov:¹²² Introducíronse o bromuro de alquilo (1equiv) e o fosfito de trialquilo (1.5 equiv) nun matraz de fondo redondo, equipado cunha barra magnética, baixo atmosfera de argon. Equipouse o matraz cun tubo refrixerante e quentouse a mestura a 150 °C durante 48 h con axitación magnética. Unha vez transcorrido este tempo, arrefeceuse a mestura a temperatura ambiente e purificouse por cromatografía en columna en xel de sílice co eluínte indicado.

Procedemento xeral B para os acoplamentos de Sonogashira:¹²² Nun matraz de fondo redondo, baixo argon e equipado cunha barra magnética, introducíronse o iodoareno/bromoalqueno/nonaflato de arilo (1.5 equiv), [PdCl₂(PPh₃)₂] (0.04 equiv) e CuI (0.08 equiv). A continuación engadiuse CH₃CN (0.3 M) e unha disolución do alquino (1 equiv) en DIPA (5 equiv) cunha xiringa e a mestura axitouse á temperatura indicada durante 18 h. Transcorrido este tempo, os disolventes evaporáronse a presión reducida e o residuo resultante dissolveuse en AcOEt (15 mL) e lavouse a disolución unha disolución saturada de NH₄Cl (3 x 15 mL). A fase orgánica extraeuse con AcOEt (10 mL) e as fases orgánicas combinadas secáronse con MgSO₄ anhidro, filtráronse por gravidade, e concentráronse a presión reducida. O produto cru purificouse mediante cromatografía en columna en xel de sílice co eluínte indicado.

But-3-in-1-ilfosfonato de dietilo (S1-Et)



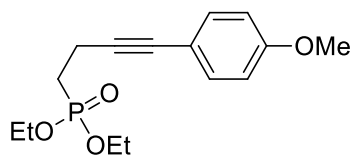
Sintetizado a partir de 4-bromo-1-butino e fosfito de trietilo seguindo o procedemento xeral A. Aceite incoloro obtido cun 79% de rendemento trala súa purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, AcOEt/*n*-hexano 7:3).

Os espectros de RMN concordan cos previamente descritos na bibliografía.¹²³

¹²² Delain-Bioton, L.; Villemin, D.; Jaffrés, P.-A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1274–1286.

¹²³ Suzuki, I.; Kiyokawa, K.; Yasuda, M.; Baba, A. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1728–1731.

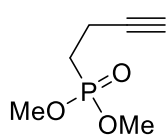
(4-(4-Metoxifenil)but-3-in-1-il)fosfonato de dietilo (1a)



Sintetizado por acoplamento de Sonogashira entre but-3-in-1-ilfosfonato de dietilo (**S1-Et**) e 4-iodoanisol seguindo o procedemento xeral B a t.a. Aceite marrón obtido cun 75% de rendemento trala súa purificación mediante cromatografía en columna (SiO_2 , $\text{AcOEt}/n\text{-hexano}$ 7:3).

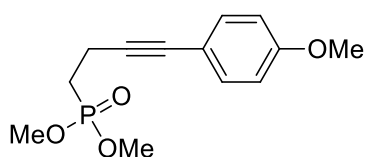
^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.10 – 3.96 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 2.67 – 2.53 (m, 2H), 2.07 – 1.90 (m, 2H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H). **^{13}C -RMN, DEPT** (63 MHz, CDCl_3) δ 159.2 (C), 132.8 (2CH), 115.5 (C), 113.8 (2CH), 86.6 (d, $J = 20.6$ Hz, C), 80.9 (C), 61.7 (d, $J = 6.4$ Hz, CH_2), 55.2 (CH_2), 25.5 (d, $J = 140.5$ Hz, CH_2), 16.4 (d, $J = 6.0$ Hz, CH_2), 13.4 (d, $J = 3.5$ Hz, CH_3). **^{31}P -RMN** (202 MHz, CDCl_3) δ 27.80. **EMAR** (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{P}$ [$\text{M}^+ + \text{H}$]: 297.1250; atopado: 297.1248.

But-3-in-1-ilfosfonato de dimetilo (S1-Me)



Sintetizado a partir de 4-bromo-1-butino e fosfito de trimetilo seguindo o procedemento xeral A. Aceite incoloro obtido cun 80% de rendemento trala súa purificación mediante cromatografía en columna (SiO_2 , $\text{AcOEt}/n\text{-hexano}$ 1:1). Os espectros de RMN concordan cos previamente descritos na bibliografía.¹²⁴

(4-(4-Metoxifenil)but-3-in-1-il)fosfonato de dimetilo (1b)



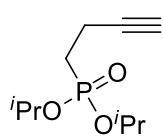
Sintetizado por acoplamento de Sonogashira entre but-3-in-1-ilfosfonato de dimetilo (**S1-Me**) e 4-iodoanisol seguindo o procedemento xeral B a t.a. Aceite amarelo obtido cun 80% de rendemento trala súa purificación mediante cromatografía en columna (SiO_2 , $\text{AcOEt}/n\text{-hexano}$ 1:1).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.79 (d, $J = 2.6$ Hz, 6H), 3.75 (s, $J = 0.6$ Hz, 3H), 2.75 – 2.63 (m, 2H), 2.17 – 2.02 (m, 2H). **^{13}C -RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl_3) δ 159.2 (C), 132.8 (2CH), 115.4 (C), 113.8 (2CH), 86.4 (d, $J = 19.3$ Hz, C), 81.0 (C), 55.2 (CH_3), 52.4 (d, $J = 6.2$ Hz, 2CH_3), 24.5 (d, $J = 140.8$ Hz, CH_2), 13.3

¹²⁴ Huang, J.; Wang, H.; Peng, A.-Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 8126–8132.

(CH₂). **³¹P-RMN** (202 MHz, CDCl₃) δ 33.26. **EMAR** (ESI, *m/z*): calculado para C₁₃H₁₇O₄PNa [M⁺ + Na]: 291.0757; atopado: 291.0755.

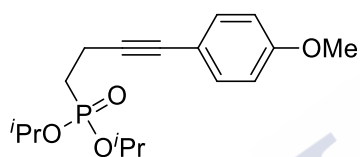
But-3-in-1-ilfosfonato de diisopropilo (S1-ⁱPr)



Sintetizado a partir de 4-bromo-1-butino e fosfito de triisopropilo seguindo o procedemento xeral A. Aceite incoloro obtido cun 80% de rendemento trala súa purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, acetona/*n*-hexano 3:7).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.71 – 4.53 (m, 2H), 2.45 – 2.31 (m, 2H), 1.94 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.93 – 1.82 (m, 2H), 1.25 (d, *J* = 6.2 Hz, 12H). **¹³C-RMN, DEPT** (63 MHz, CDCl₃) δ 82.9 (d, *J* = 22.3 Hz, C), 70.3 (d, *J* = 6.6 Hz, CH), 69.0 (CH), 26.5 (d, *J* = 142.9 Hz, CH₂), 24.0 (d, *J* = 4.2 Hz, CH₃), 12.7 (d, *J* = 3.3 Hz, CH₂). **³¹P-RMN** (202 MHz, CDCl₃) δ 25.10 (s). **EMAR** (ESI, *m/z*): calculado para C₁₀H₁₉O₃PNa [M⁺ + Na]: 241.0964; atopado: 241.0964.

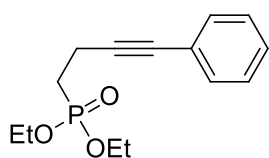
(4-(4-Metoxifenil)but-3-in-1-il)fosfonato de diisopropilo (1c)



Sintetizado por acoplamento de Sonogashira entre but-3-in-1-ilfosfonato de diisopropilo (S1-ⁱPr) e 4-iodoanisol seguindo o procedemento xeral B a t.a. Aceite amarelo obtido cun 82% de rendemento trala súa purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, acetona/*n*-hexano 3:7).

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 7.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.70 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.69 – 4.50 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.64 – 2.49 (m, 2H), 2.02 – 1.84 (m, 2H), 1.22 (d, *J* = 6.2 Hz, 12H). **¹³C-RMN, DEPT** (63 MHz, CDCl₃) δ 159.0 (C), 132.7 (2CH), 115.4 (C), 113.6 (2CH), 86.7 (d, *J* = 22.3 Hz, C), 80.6 (C), 70.0 (d, *J* = 6.6 Hz, CH), 55.0 (CH₃), 26.6 (d, *J* = 141.5 Hz, CH₂), 23.8 (d, *J* = 3.9 Hz, CH₃), 13.4 (d, *J* = 3.2 Hz, CH₂). **³¹P-RMN** (202 MHz, CDCl₃) δ 25.60. **EMAR** (ESI, *m/z*): calculado para C₁₇H₂₆O₄P [M⁺ + H]: 325.1563; atopado: 325.1563.

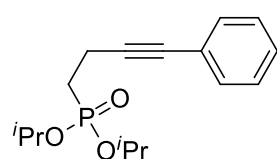
(4-Fenilbut-3-in-1-il)fosfonato de dietilo (1d)



Sintetizado por acoplamento de Sonogashira entre but-3-in-1-ilfosfonato de dietilo (S1-Et) e iodobenceno seguindo o procedemento xeral B a t.a. Aceite amarelo obtido cun 52% de rendemento trala súa purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, AcOEt/*n*-hexano 7:3).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 – 7.28 (m, 2H), 7.24 – 7.18 (m, 3H), 4.12 – 4.00 (m, 4H), 2.70 – 2.59 (m, 2H), 2.08 – 1.95 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl₃) δ 131.4 (2CH), 128.2 (2CH), 127.8 (CH), 123.4 (C), 88.8 (d, *J* = 20.4 Hz, C), 81.1 (d, *J* = 1.7 Hz, C), 61.7 (d, *J* = 6.4 Hz, CH₂), 25.4 (d, *J* = 141.0 Hz, CH₂), 16.4 (d, *J* = 6.0 Hz, CH₃), 13.4 (d, *J* = 3.6 Hz, CH₂). **³¹P-RMN** (162 MHz, CDCl₃) δ 26.57. **EMAR** (ESI, *m/z*): calculado para C₁₄H₂₀O₃P [*M*⁺ + *H*]: 267.1143; atopado: 267.1145.

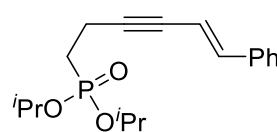
(4-Fenilbut-3-in-1-il)fosfonato de diisopropilo (1e)



Sintetizado por acoplamento de Sonogashira entre but-3-in-1-ilfosfonato de diisopropilo (**S1-*i*Pr**) e iodobenceno seguindo o procedemento xeral B a t.a. Aceite amarelo obtido cun 68% de rendemento trala súa purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, acetona/*n*-hexano 2:8 a 3:7).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.31 – 7.25 (m, 3H), 4.78 – 4.65 (m, 1H), 2.75 – 2.61 (m, 2H), 2.12 – 1.96 (m, 2H), 1.33 (d, *J* = 6.2 Hz, 12H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ 131.5 (2CH), 128.2 (2CH), 127.8 (CH), 123.5 (C), 88.5 (d, *J* = 22.0 Hz, C), 81.0 (C), 70.2 (d, *J* = 6.6 Hz, CH), 26.7 (d, *J* = 141.9 Hz, CH₂), 24.0 (d, *J* = 3.7 Hz, 2CH₃), 13.6 (d, *J* = 3.3 Hz, CH₂). **³¹P-RMN** (202 MHz, CDCl₃) δ 25.44. **EMAR** (ESI, *m/z*): calculado para C₁₆H₂₄O₃P [*M*⁺ + *H*]: 295.1459; atopado: 295.1458.

(E)-(6-Fenilhex-5-en-3-in-1-il)fosfonato de diisopropilo (1f)

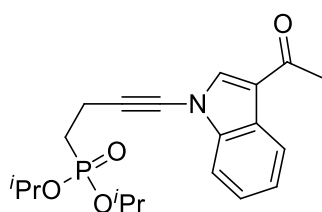


Sintetizado por acoplamento de Sonogashira entre but-3-in-1-ilfosfonato de diisopropilo (**S1-*i*Pr**) e (E)-(2-bromovinil)benceno seguindo o procedemento xeral B a t.a. Aceite amarelo obtido cun 80% de rendemento trala súa purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, acetona/*n*-hexano 2:8 a 3:7).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.15 (m, 5H), 6.82 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.07 (dt, *J* = 16.2, 2.1 Hz, 1H), 4.72 – 4.56 (m, 2H), 2.66 – 2.51 (m, 1H), 2.01 – 1.86 (m, 2H), 1.27 (d, *J* = 6.2 Hz, 12H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ 140.6 (CH), 136.3 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 126.0 (CH), 108.3 (CH), 90.9 (d, *J* = 21.9 Hz, C), 80.2 (C), 70.2 (d, *J* = 6.5 Hz, CH), 26.7 (d, *J* = 141.7 Hz, CH₂), 24.0 (d, *J* = 4.1 Hz, CH₃), 13.8 (d, *J* = 3.4 Hz, CH₂). **³¹P-RMN** (202 MHz, CDCl₃) δ 25.39. **EMAR** (ESI, *m/z*): calculado para C₁₈H₂₆O₃P [*M*⁺ + *H*]: 321.1614; atopado: 321.1614.

(4-(3-Acetil-1H-indol-1-yl)but-3-in-1-yl)fosfonato de diisopropilo (1g)

Sintetizado seguindo un procedemento modificado para a amidación oxidante de alquinos terminais.¹²⁵



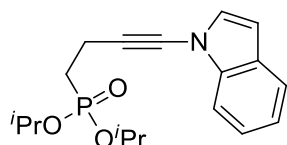
A unha disolución de 3-acetilindol (5 equiv), CuCl₂ (0.2 equiv) e Na₂CO₃ (2 equiv) en tolueno (0.1 M) engadíuselle piridina (2 equiv). A continuación, gurgullouse osíxeno sobre a mestura de reacción durante 20 min e quentouse a 70 °C en atmosfera de osíxeno. Unha disolución 0.2 M de but-3-in-1-ilfosfonato de

diisopropilo (**S1-*i*Pr**) (1 equiv) en tolueno engadiuse lentamente (0.25 mL/min) empregando unha bomba de xiringa. Unha vez finalizada a adición, a mestura axitouse a 70 °C durante 12 h. Transcorrido este tempo, arrefriouse a disolución a temperatura ambiente e filtrouse a través de celita, eluíndo con CH₂Cl₂ (3 x 25 mL). Evaporáronse os disolventes a presión reducida e o produto cru purificouse por cromatografía en columna (SiO₂, AcOEt/*n*-hexano 7:3 a 8:2) obtendo un aceite laranxa cun 62% de rendemento.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.37 – 8.32 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 1H), 7.41 – 7.30 (m, 2H), 4.83 – 4.66 (m, 2H), 2.85 – 2.72 (m, 2H), 2.53 (s, *J* = 2.1 Hz, 3H), 2.16 – 2.01 (m, 2H), 1.34 (d, *J* = 6.2 Hz, 12H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ 192.8 (C), 138.5 (C), 135.4 (CH), 124.8 (C), 124.7 (CH), 124.0 (CH), 122.7 (CH), 119.2 (C), 111.2 (CH), 70.9 (d, *J* = 33.8 Hz, C), 70.4 (d, *J* = 5.9 Hz, CH), 27.6 (CH₃), 26.8 (d, *J* = 142.6 Hz, CH₂), 24.1 (CH₃), 12.8 (CH₂). **³¹P-RMN** (202 MHz, CDCl₃) δ 27.59. **EMAR** (ESI, *m/z*): calculado para C₂₀H₂₇NO₄P [M⁺ + H]: 376.1672; atopado: 376.1672.

(4-(1H-Indol-1-yl)but-3-in-1-yl)fosfonato de diisopropilo (1h)

Sintetizado seguindo un procedemento modificado para a amidación de bromuros de alquínilo.¹²⁶



Nun matraz de fondo redondo, seco e equipado cunha barra magnética, introducíronse indol (1.1 equiv), 1,10-fenantrolina (0.3 equiv) e K₂CO₃ (2.4 equiv), seguido da adición de tolueno (0.3 M) e (4-bromobut-3-in-1-yl)fosfonato de diisopropilo **1i** (1 equiv), e a mestura axitouse a 80 °C durante

¹²⁵ Hamada, T.; Ye, X.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 833–835.

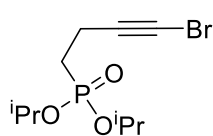
¹²⁶ Zhang, X.; Zhang, Y.; Huang, J.; Hsung, R. P.; Kurtz, K. C. M.; Oppenheimer, J.; Pettersen, M. E.; Sagamanova, I. K.; Shen, L.; Tracey, M. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4170–4177.

toda a noite baixo atmosfera de argon. Unha vez a reacción finalizou (CCF), arrefeceuse a temperatura ambiente, filtrouse a través de celita e concentrouse a presión reducida. O residuo resultante purificouse por cromatografía en columna (SiO₂, acetona/*n*-hexano 3:7), obtendo un aceite amarelo cun 60% de rendemento.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.58 – 7.48 (m, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 2.80 – 2.68 (m, 2H), 2.13 – 1.97 (m, 2H), 1.30 (d, *J* = 6.4 Hz, 12H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ 138.1 (C), 128.8 (CH), 127.5 (C), 123.2 (CH), 121.6 (CH), 121.0 (CH), 111.0 (CH), 104.6 (CH), 72.5 (C), 70.2 (d, *J* = 6.4 Hz, CH), 68.7 (d, *J* = 22.1 Hz, C), 27.1 (d, *J* = 141.9 Hz, CH₂), 24.0 (CH₃) 12.8 (d, *J* = 1.9 Hz, CH₂). **³¹P-RMN** (202 MHz, CDCl₃) δ 25.36. **EMAR** (ESI, *m/z*): calculado para C₁₈H₂₄NO₃PNa [*M*⁺ + Na]: 356.1386; atopado: 356.1387.

(4-Bromobut-3-in-1-il)fosfonato de diisopropilo (**1i**)

Sintetizado seguindo un procedemento modificado para a bromación de alquinos terminais.¹²⁷

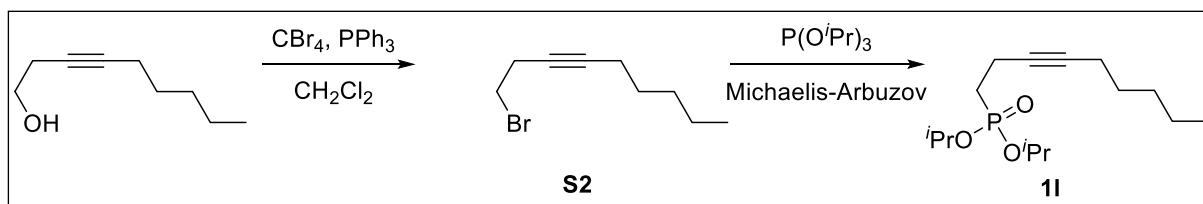


A unha disolución de but-3-in-1-ilfosfonato de diisopropilo (**S1-Pr**) (1 equiv) en acetona (0.3 M) engadíuselle NBS (1.2 equiv) e AgNO₃ (0.05 equiv) e a mestura axitou a temperatura ambiente durante 2 h.

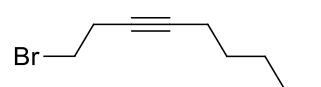
Transcorrido este tempo, a acetona evaporouse a presión reducida e engadíronse 30 mL dunha disolución acuosa saturada de NH₄Cl. A fase acuosa extraeuse con Et₂O (2 x 30 mL) e as fases orgánicas combinadas secáronse con Na₂SO₄ anhidro e concentráronse a presión reducida, obtendo o bromoalquino **1i** como un aceite incoloro sen necesidade de purificación adicional.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 4.68 – 4.59 (m, 2H), 2.47 – 2.39 (m, 2H), 1.93 – 1.84 (m, 2H), 1.27 (d, *J* = 6.4 Hz, 12H). **¹³C-RMN** (126 MHz, CDCl₃) δ 78.7 (C), 78.6 (C), 70.3 (d, *J* = 6.6 Hz, 2xCH), 26.2 (d, *J* = 142.8 Hz, CH₂), 24.0 (d, *J* = 1.8 Hz, CH₂), 24.0 (d, *J* = 0.8 Hz, 2xCH₃), 14.0 (d, *J* = 3.7 Hz, 2xCH₃). **³¹P-RMN** (202 MHz, CDCl₃) δ 27.44. **EMAR** (ESI, *m/z*): calculado para C₁₀H₁₉BrO₃P [*M*⁺ + H]: 297.0250; atopado: 297.0253.

¹²⁷ Nie, X.; Wang, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4734–4741.

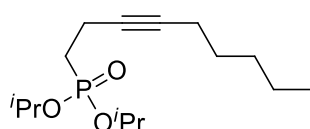
Síntese de non-3-in-1-ilfosfonato de diisopropilo (11)**1-Bromonon-3-ino (S2)**

Sintetizado seguindo un procedemento modificado para a bromación de alcois.¹²⁸



A unha disolución de non-3-in-1-ol (1 equiv) e PPh₃ (1.2 equiv) en CH₂Cl₂ (0.35 M) a 0 °C engadíuselle, gota a gota, unha disolución de CBr₄ (1.2 equiv) en CH₂Cl₂ (0.85 M). A suspensión resultante deixouse axitar a 0 °C durante 1 h e, deseguido, a temperatura ambiente durante 18 h máis. Transcorrido este tempo, evaporouse o disolvente a presión reducida, engadiuse *n*-hexano (0.22 M) e o Ph₃PO separouse por filtración a baleiro. O filtrado purificouse por cromatografía en columna (SiO₂, AcOEt/*n*-hexano 1:20) para obter un aceite incoloro cun 95% de rendemento.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.76 – 2.67 (m, 2H), 2.14 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.52 – 1.42 (m, 4H), 1.42 – 1.23 (m, 4H), 0.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Non-3-in-1-ilfosfonato de diisopropilo (11)

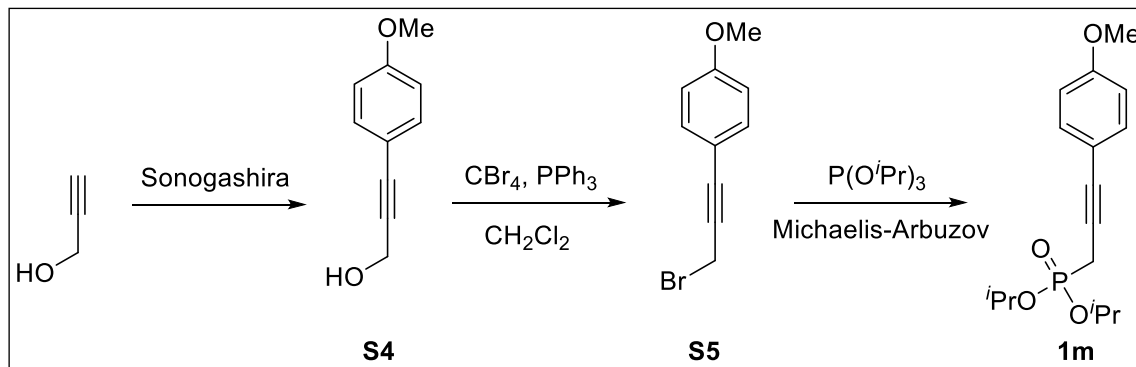
Sintetizado a partir de 1-bromonon-3-ino (**S2**) e fosfito de triisopropilo seguindo o procedemento xeral A. Aceite incoloro obtido cun 81% de rendemento trala súa purificación por cromatografía en columna (SiO₂, acetona:*n*-hexano 3:7).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 4.74 – 4.64 (m, 2H), 2.43 (dd, *J* = 15.8, 9.4 Hz, 2H), 2.13 (tt, *J* = 7.1, 2.1 Hz, 2H), 1.98 – 1.88 (m, 2H), 1.51 – 1.43 (m, 2H), 1.32 (d, *J* = 6.1 Hz, 12H), 0.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (63 MHz, CDCl₃) δ 80.8 (d, *J* = 6.6 Hz, C), 78.4 (d, *J* = 23.0 Hz, C), 70.0 (d, *J* = 6.6 Hz, CH), 30.9 (CH₂), 28.5 (CH₂), 27.0 (d, *J* = 141.2 Hz, CH₂), 23.9 (d, *J* = 4.1 Hz, CH₃), 22.1 (CH₂), 18.5 (CH₂), 13.9 (CH₃), 12.8 (d, *J* = 3.2 Hz, CH₂). **³¹P-**

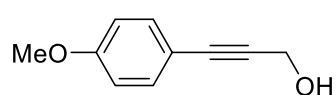
¹²⁸ Conrad, W. E.; Rodríguez, K. X.; Nguyen, H. H.; Fettingner, J. C.; Haddadin, M. J.; Kurth, M. J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3870–3873.

RMN (202 MHz, CDCl₃) δ 26.58 (s). **EMAR** (ESI, m/z): calculado para C₁₅H₃₀O₃P [M⁺ + H]: 289.1927; atopado: 289.1928.

Síntese de (3-(4-metoxifenil)prop-2-in-1-il)fosfonato de diisopropilo (1m)



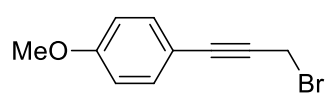
3-(4-Metoxifenil)prop-2-in-1-ol (S4)



Sintetizado por acoplamento de Sonogashira entre alcohol propargílico e 4-iodoanisol seguindo o procedemento xeral B a t.a. Sólido amarelo obtido cun 90% de rendemento trala súa purificación por cromatografía en columna (SiO₂, AcOEt:*n*-hexano 2:8). Os espectros de RMN concordan cos descritos previamente na bibliografía.¹²⁹

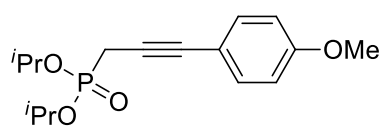
1-(3-Bromoprop-1-in-1-il)-4-metoxibenceno (S5)

Sintetizado seguindo un procedemento modificado para a bromación de alcois.¹²⁸



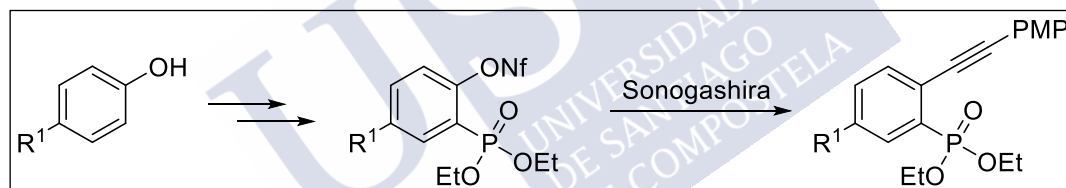
A unha disolución de 3-(4-metoxifenil)prop-2-in-1-ol (**S4**) (1 equiv) e PPh₃ (1.2 equiv) en CH₂Cl₂ (0.35 M) a 0 °C engadíuselle, gota a gota, unha disolución de CBr₄ (1.2 equiv) en CH₂Cl₂ (0.85 M). A suspensión resultante deixouse axitar a 0 °C durante 1 h e, deseguido, a temperatura ambiente durante 18 h máis. Transcorrido este tempo, evaporouse o disolvente a presión reducida, engadiuse *n*-hexano (0.22 M) e o Ph₃PO separouse por filtración a baleiro. O filtrado purificouse por cromatografía en columna (SiO₂, AcOEt/*n*-hexano 1:20) para obter un sólido branco cun 81% de rendemento. Os espectros de RMN concordan cos descritos previamente na bibliografía.¹²⁹

¹²⁹ Huang, J.; Wang, H.; Peng, A.-Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 8126–8132.

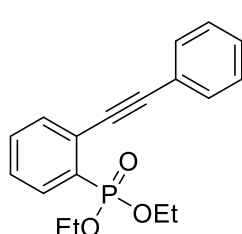
(3-(4-Metoxifenil)prop-2-in-1-il)fosfonato de diisopropilo (1m)

Sintetizado a partir de 1-(3-bromoprop-1-in-1-il)-4-metoxibenceno (**S5**) e fosfito de triisopropilo seguindo o procedemento xeral A. Aceite amarelo obtido cun 81% de rendemento trala destilación a baleiro do fosfito de triisopropilo sobrante e a purificación do produto cru por cromatografía en columna (SiO_2 , acetona/*n*-hexano 3:7)

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.83 – 4.72 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.90 (d, $J = 22.0$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J = 6.0$ Hz, 12H). **^{13}C -RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl_3) δ 159.5 (C), 133.1 (d, $J = 3.2$ Hz, 2CH), 115.4 (d, $J = 4.2$ Hz, C), 113.9 (2CH), 82.4 (d, $J = 10.2$ Hz, C), 78.5 (d, $J = 14.7$ Hz, C), 71.5 (d, $J = 6.8$ Hz, CH), 55.3 (CH_3), 24.1 (d, $J = 3.8$ Hz, CH_3), 24.0 (d, $J = 5.0$ Hz, CH_3), 19.8 (d, $J = 146.4$ Hz, CH_2). **^{31}P -RMN** (202 MHz, CDCl_3) δ 18.27. **EMAR** (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{P}$ [$\text{M}^+ + \text{H}$]: 311.1407; atopado: 311.1409.

4.1.2.2 Síntese e caracterización dos alquínifosfonatos 4

Os **perfluoroalcanosulfonatos de 2-(dialquilfosforil)fenilo** foron sintetizados tal e como se describiu na bibliografía.¹³⁰

(2-((4-Metoxifenil)etnil)fenil)fosfonato de dietilo (4a)

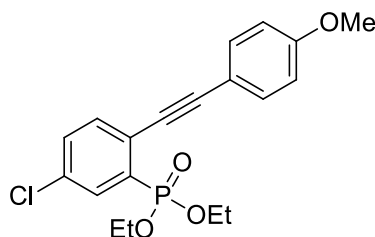
Sintetizado por acoplamento de Sonogashira entre 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 2-(dietoxifosforil)fenilo e 1-etnil-4-metoxibenceno seguindo o procedemento xeral B a 80 °C. Aceite laranxa obtido cun 68% de rendemento trala súa purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , acetona:*n*-hexano 3:7).

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.05 – 7.98 (m, 1H), 7.62 – 7.58 (m, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 3H), 7.41 – 7.38 (m, $J = 7.5, 3.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.91 – 6.88 (m, 2H), 4.26 – 4.09 (m, 4H), 3.84 (s, 3H),

¹³⁰ Peng, A.-Y.; Ding, Y.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 15006-15007.

1.59 (s, 2H), 1.32 (t, $J = 7.1, 0.6$ Hz, 6H). **^{13}C -RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl_3) δ 159.9 (C), 134.3 (d, $J = 9.3$ Hz, CH), 133.1 (d, $J = 4.1$ Hz, 2CH), 132.0 (d, $J = 2.8$ Hz, CH), 130. (C), 127.3 (d, $J = 14.5$ Hz), 126.2, 115.2 (C), 114.0 (2CH), 94.8 (C), 86.6 (d, $J = 6.3$ Hz, C), 62.1 (d, $J = 5.4$ Hz, CH_2), 55.1 (CH_3), 16.1 (d, $J = 6.8$ Hz, CH_3). **^{31}P -RMN** (202 MHz, CDCl_3) δ 15.30. **EMAR** (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{P}$ [$\text{M}^+ + \text{H}$]: 345.1250; atopado: 345.1249.

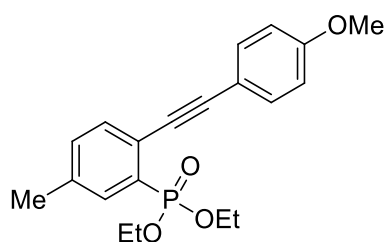
(5-Cloro-2-((4-metoxifenil)etnil)fenil)fosfonato de dietilo (4b)



Sintetizado por acoplamento de Sonogashira entre 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 2-(dietoxifosforil)-4-clorofenilo e 1-etnil-4-metoxibenceno seguindo o procedemento xeral B a 80 °C. Aceite laranxa obtido cun 65% de rendemento trala súa purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , acetona:*n*-hexano 3:7).

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (dd, $J = 14.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 3H), 7.44 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.25 – 4.08 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H). **^{13}C -RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl_3) δ 160.2 (C), 134.4 (d, $J = 7.9$ Hz, CH), 134.3 (d, $J = 4.0$ Hz, CH), 133.7 (d, $J = 19.6$ Hz, C), 133.2 (2CH), 132.6 (C), 132.2 (d, $J = 2.5$ Hz, CH), 131.2 (C), 124.8 (d, $J = 6.1$ Hz, C), 115.1 (C), 114.3 (2CH), 96.0 (C), 86.0 (d, $J = 6.0$ Hz, C), 62.7 (d, $J = 5.6$ Hz, CH_2), 55.4 (CH_3), 16.5 (d, $J = 6.5$ Hz, CH_3). **^{31}P -RMN** (202.46 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.87$ (s). **EMAR** (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{P}$ [$\text{M}^+ + \text{H}$]: 379.0862; atopado: 379.0860.

(2-((4-Metoxifenil)etnil)-5-metilfenil)fosfonato de dietilo (4c)

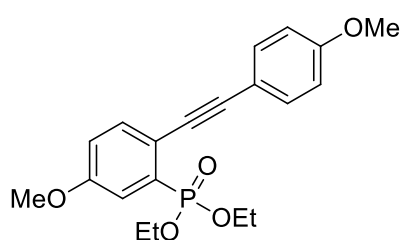


Sintetizado por acoplamento de Sonogashira entre 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 2-(dietoxifosforil)-4-metilfenilo e 1-etnil-4-metoxibenceno seguindo o procedemento xeral B a 80 °C. Aceite laranxa obtido cun 60% de rendemento trala súa purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , acetona:*n*-hexano 3:7).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (dd, $J = 14.6$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 3H), 7.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.23 – 3.99 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H). **^{13}C -RMN, DEPT** (63 MHz, CDCl_3) δ 159.8 (C), 137.7 (d, $J = 14.6$ Hz, C), 135.2 (d, $J = 9.3$ Hz, CH), 133.2 (CH), 133.0 (2xCH), 132.9 (d, $J = 2.6$ Hz, CH), 129.2

(d, $J = 184.7$ Hz, C), 123.2 (d, $J = 6.6$ Hz, C), 115.4 (C), 114.0 (2xCH), 94.0 (C), 86.8 (d, $J = 6.1$ Hz, C), 62.2 (d, $J = 5.3$ Hz, CH₂), 55.3 (CH₃), 21.3 (CH₃), 16.4 (d, $J = 6.7$ Hz, CH₃). **³¹P-RMN** (202 MHz, CDCl₃) δ 15.71. **EMAR** (ESI, m/z): calculado para C₂₀H₂₄O₄P [M⁺ + H]: 359.1408; atopado: 359.1407.

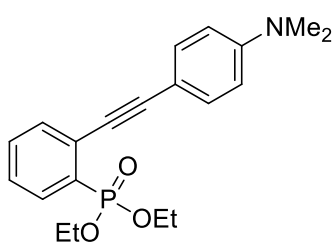
(5-Metoxi-2-((4-metoxifenil)etnil)fenil)fosfonato de dietilo (4d)



Sintetizado por acoplamento de Sonogashira entre 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 2-(dietoxifosforil)-4-metoxilfenilo e 1-etnil-4-metoxibenceno seguindo o procedemento xeral B a 80 °C. Aceite marrón obtido cun 78% de rendemento trala súa purificación por cromatografía en columna (SiO₂, AcOEt:*n*-hexane 7:3).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.61 – 7.45 (m, 4H), 7.01 (dt, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1H), 6.92 – 6.84 (m, 2H), 4.29 – 4.04 (m, 4H), 3.85 (s, $J = 1.1$ Hz, 3H), 3.82 (s, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.32 (t, 6H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ 159.6 (C), 158.6 (d, $J = 18.1$ Hz, C), 134.6 (d, $J = 14.8$ Hz, CH), 132.8 (2CH), 132.0 (C), 119.1 (CH), 118.4 (CH), 115.6 (C), 113.9 (2CH), 92.9 (C), 86.5 (C), 62.3 (d, $J = 5.6$ Hz 2CH₂), 55.4 (d, $J = 22.7$ Hz, CH), 16.3 (2CH₃). **³¹P-RMN** (202 MHz, CDCl₃) δ 14.96. **EMAR** (ESI, m/z): calculado para C₂₀H₂₄O₅P [M⁺ + H]: 375.1356; atopado: 375.1356.

(2-((4-(Dimetilamino)fenil)etnil)fenil)fosfonato de dietilo (4e)

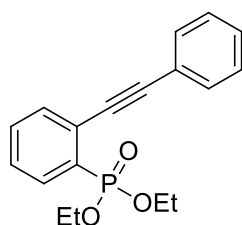


Sintetizado por acoplamento de Sonogashira entre 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 2-(dietoxifosforil) e *N,N*-dimetil-4-etnilanilina seguindo o procedemento xeral B a 80 °C. Aceite verde escuro a marrón obtido cun 77% de rendemento trala súa purificación por cromatografía en columna (SiO₂, AcOEt:*n*-hexane 7:3).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (ddd, $J = 14.2, 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.57 (ddd, $J = 7.8, 5.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.46 (ddd, $J = 9.0, 6.7, 1.4$ Hz, 3H), 7.32 (dddd, $J = 10.9, 7.4, 3.1, 1.3$ Hz, 1H), 6.72 – 6.61 (m, 2H), 4.29 – 4.04 (m, 4H), 2.98 (d, $J = 1.3$ Hz, 6H), 1.31 (td, $J = 7.0, 1.3$ Hz, 6H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ 150.3 (C), 134.2 (d, $J = 9.6$ Hz, CH), 132.8 (d, $J = 11.5$ Hz, 2CH), 131.9 (CH), 129.2 (d, $J = 185.6$ Hz, C), 126.7 (d, $J = 14.4$ Hz, CH), 111.7 (CH), 109.7 (C), 96.33 (C), 86.2 (d, $J = 6.8$ Hz, C), 62.1 (d, $J = 5.3$ Hz, 2CH₃), 40.1 (2CH₂), 16.3 (d,

$J = 6.7$ Hz, CH₃). ³¹P-RMN (202 MHz, CDCl₃) δ 18.27. **EMAR** (ESI, m/z): calculado para C₂₀H₂₅NO₃P [M⁺ + H]: 358.1569; atopado: 358.1569.

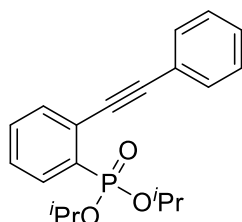
(2-(Feniletinil)fenil)fosfonato de dietilo (4f)



Sintetizado por acoplamento de Sonogashira entre 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 2-(dietoxifosforil)fenilo e fenilacetileno seguindo o procedemento xeral B a 80 °C. Aceite marrón obtido cun 71% de rendemento trala súa purificación por cromatografía en columna (SiO₂, AcOEt:*n*-hexano 2:1).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (dd, $J = 14.3, 7.7$ Hz, 1H), 7.59 (ddd, $J = 17.5, 6.8, 3.6$ Hz, 3H), 7.52 – 7.45 (t, 1H), 7.41 – 7.30 (m, 4H), 4.26 – 4.06 (m, 4H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H). ¹³C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl₃) δ 134.4 (d, $J = 9.2$ Hz, CH), 133.2 (d, $J = 12.5$ Hz, CH), 132.1 (d, $J = 2.8$ Hz, CH), 131.7 (d, $J = 186.6$ Hz, C), 128.6 (CH), 128.3 (2 CH), 127.7 (d, $J = 14.6$ Hz, CH), 125.8 (d, $J = 6.6$ Hz, C), 123.1 (C), 94.6 (C), 87.8 (d, $J = 6.2$ Hz, C), 62.3 (d, $J = 5.5$ Hz, 2CH₂), 16.3 (d, $J = 6.7$ Hz 2CH₃). ³¹P-RMN (162 MHz, CDCl₃) δ 13.84. **EMAR** (ESI, m/z): calculado para C₁₈H₂₀O₃P [M⁺ + H]: 315.1145; atopado: 315.1147.

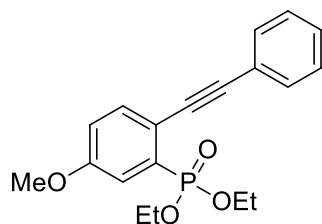
(2-(Feniletinil)fenil)fosfonato de diisopropilo (4g)



Sintetizado por acoplamento de Sonogashira entre 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 2-(diisopropoxifosforil)fenilo e fenilacetileno seguindo o procedemento xeral B a 80 °C. Aceite marrón obtido cun 78% de rendemento trala súa purificación por cromatografía en columna (SiO₂, AcOEt:*n*-hexano 2:1).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (dddd, $J = 14.3, 7.7, 1.5, 0.6$ Hz, 1H), 7.63 (dddd, $J = 7.7, 4.9, 1.3, 0.6$ Hz, 1H), 7.61 – 7.58 (m, 2H), 7.49 (tt, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.43 – 7.33 (m, 4H), 4.79 – 4.70 (m, 2H), 1.37 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H), 1.26 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H). ¹³C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl₃) δ 134.4 (d, $J = 9.3$ Hz, CH), 133.4 (d, $J = 12.4$ Hz, CH), 131.8 (d, $J = 2.7$ Hz, CH), 131.6 (2CH), 131.4 (d, $J = 186.5$ Hz, C), 128.6 (CH), 128.4 (2CH), 127.7 (d, $J = 14.4$ Hz, CH), 125.9 (d, $J = 6.2$ Hz, C), 123.4 (C), 94.7 (C), 88.3 (d, $J = 6.1$ Hz, C), 71.0 (d, $J = 5.7$ Hz, 2CH), 24.2 (d, $J = 4.3$ Hz, 2CH₃), 23.9 (d, $J = 4.9$ Hz, 2CH₃). ³¹P-RMN (162 MHz, CDCl₃) δ 15.19. **EMAR** (ESI, m/z): calculado para C₂₀H₂₄O₃P [M⁺ + H]: 343.1458; atopado: 343.1460.

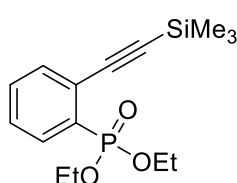
(5-Metoxi-2-(feniletinil)fenil)fosfonato de dietilo (4h)



Sintetizado por acoplamento de Sonogashira entre 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 2-(dietoxifosforil)-4-metoxifenilo e fenilacetileno seguindo o procedimento xeral B a 80 °C. Aceite marrón obtido cun 75% de rendemento trala súa purificación por cromatografía en columna (SiO₂, AcOEt:*n*-hexano 6:4).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.65 – 7.48 (m, 4H), 7.42 – 7.29 (m, 3H), 7.02 (dd, *J* = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 4.33 – 4.05 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ 158.92 (d, *J* = 18.0 Hz, C), 134.90 (d, *J* = 14.8 Hz, C), 132.5 (d, *J* = 173.08 Hz, C), 131.3 (2CH), 128.2 (d, *J* = 8.2 Hz, 2CH), 123.5 (C), 119.3 (d, *J* = 7.7 Hz, CH), 118.3 (CH), 117.7 (d, *J* = 5.8 Hz), 92.90 (C), 87.8 (C), 62.42 (d, *J* = 5.9 Hz, 2CH₂), 55.57 (CH₃), 16.27 (d, *J* = 6.7 Hz, 2CH₃). **³¹P-RMN** (202 MHz, CDCl₃) δ 14.69. **EMAR** (ESI, *m/z*): calculado para C₁₉H₂₂O₄P [*M*⁺ + H]: 345.1252; atopado: 345.1250.

(2-((Trimetilsilil)etinil)fenil)fosfonato de dietilo (4i)



Sintetizado por acoplamento de Sonogashira entre 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 2-(diisopropoxifosforil)fenilo e trimetilsililacetileno seguindo o procedimento xeral B a 80 °C. Aceite marrón obtido cun 50% de rendemento trala súa purificación por cromatografía en columna (SiO₂, Et₂O/CH₂Cl₂ 0:10 a 2:8).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03 – 7.93 (m, 1H), 7.56 (dd, *J* = 6.4, 5.7 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 1H), 4.24 – 4.01 (m, 4H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 0.25 (s, 9H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ 134.4 (d, *J* = 9.3 Hz, CH), 134.1 (d, *J* = 12.5 Hz, CH), 131.9 (d, *J* = 2.4 Hz, CH), 130.4 (d, *J* = 186.4 Hz, C), 128.0 (d, *J* = 14.5 Hz, CH), 125.7 (d, *J* = 6.5 Hz, C), 103.0 (d, *J* = 6.0 Hz, C), 100.1 (C), 62.2 (d, *J* = 5.5 Hz, CH₂), 16.4 (d, *J* = 6.8 Hz, CH₃), -0.19 (CH₃). **³¹P-RMN** (202 MHz, CDCl₃) δ 15.35. **EMAR** (ESI, *m/z*): calculado para C₁₅H₂₄O₃PSi [*M*⁺ + H]: 311.1227; atopado: 311.1230.

4.1.3 Procedemento xeral para a carboarilación/ciclación tándem de alquinilfosfonatos con sales de diariliodonio catalizada por cobre

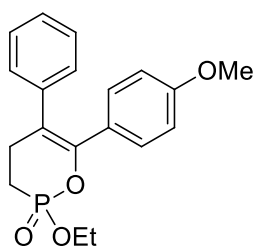
Nun vial con tapón de rosca, equipado cunha barra magnética, introducíronse CuCl (0.02 mmol, 0.1 equiv) e o correspondente sal de diariliodonio **2** (0.3 mmol, 1.5 equiv). A continuación, engadíronse, cunha xiringa, unha disolución do alquinilfosfonato **1** (0.2 mmol, 1 equiv) en CH₂Cl₂ (2 mL, 0.1 M) e 2,6-di-*tert*-butilpiridina (0.22 mmol, 1.1 equiv) e a mestura resultante axitou a 50 °C ata observar conversión completa por CCF e/ou análise de ¹H-RMN. Unha vez a reacción finalizou, os disolventes evaporáronse a presión reducida e o produto cru purificouse por cromatografía en columna en xel de sílice empregando diferentes mesturas de AcOEt/*n*-hexano, acetona/*n*-hexano, THF/CH₂Cl₂, Et₂O/CH₂Cl₂ ou AcOEt/CH₂Cl₂ como eluíntes.

4.1.4 Caracterización dos produtos

4.1.4.1 Caracterización dos fosfonatos cíclicos **3**

Os fosfonatos cíclicos **3** foron sintetizados seguindo o procedemento xeral para a carboarilación/ciclación tándem de alquinilfosfonatos con sales de diariliodonio catalizada por cobre.

2-Óxido de 2-etoxi-6-(4-metoxifenil)-5-fenil-3,4-dihidro-1,2-oxafosfinina (**3aa**)

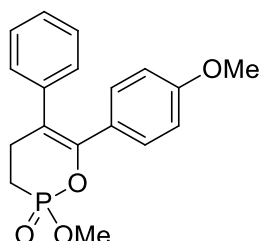


Aceite marrón obtido cun 89% de rendemento trala súa purificación por cromatografía en columna (SiO₂, AcOEt:*n*-hexano 7:3).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25 – 7.12 (m, 3H), 7.12 – 7.03 (m, 4H), 6.63 (d, *J* = 8.9 Hz 2H), 4.34 – 4.19 (m, 2H), 3.71 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.97 – 2.92 (m, 2H), 2.26 – 2.12 (m, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C-

RMN, DEPT (75 MHz, CDCl₃) δ 159.4 (C), 140.1 (C), 130.9 (C), 130.4 (CH), 129.3 (CH), 128.6 (CH), 127.3 (d, *J* = 6.03 Hz, C), 127.0 (CH), 116.8 (d, *J* = 12.3 Hz, C), 113.1 (CH), 62.1 (d, *J* = 6.7 Hz, CH₂), 55.2 (CH₃), 29.2 (d, *J* = 9.0 Hz, CH₂), 20.2 (d, *J* = 130.6 Hz, CH₂), 16.6 (d, *J* = 5.6 Hz, CH₃). ³¹P-RMN (202 MHz, CDCl₃) δ 20.72. EMAR (ESI, *m/z*): calculado para C₁₉H₂₂O₄P [M⁺ + H]: 345.1250; atopado: 345.1250.

2-Óxido de 2-metoxi-6-(4-metoxifenil)-5-fenil-3,4-dihidro-1,2-oxafosfinina (3ba)

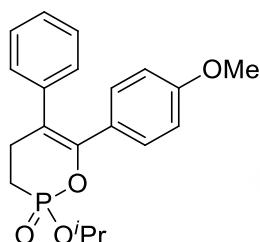


Aceite laranxa marrónáceo obtido cun 90% de rendemento trala súa purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , AcOEt :*n*-hexano 7:3).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.24 – 7.13 (m, 4H), 7.12 – 7.04 (m, 3H), 6.65 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 11.1 Hz, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.98 – 2.81 (m, 2H), 2.29 – 2.14 (m, 2H). **^{13}C -RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl_3)

δ 159.5 (C), 146.7 (d, J = 9.1 Hz, C), 140.0 (C), 130.5 (2CH), 129.3 (2CH), 128.6 (2CH), 127.2 (d, J = 5.6 Hz, C), 127.1 (CH), 117.0 (d, J = 12.2 Hz, C), 113.2 (CH), 55.2 (CH_3), 52.4 (d, J = 6.9 Hz, CH_3), 29.1 (d, J = 9.0 Hz, CH_2), 19.9 (d, J = 130.5 Hz, CH_2). **^{31}P -RMN** (202 MHz, CDCl_3) δ 25.15. **EMAR** (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{P}$ [$\text{M}^+ + \text{H}$]: 331.1094; atopado: 331.1094.

2-Óxido de 2-isopropoxi-6-(4-metoxifenil)-5-fenil-3,4-dihidro-1,2-oxafosfinina (3ca)

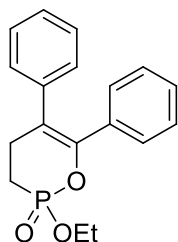


Aceite laranxa marrónáceo obtido cun 96% de rendemento trala súa purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , AcOEt :*n*-hexano 7:3).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.24 – 7.15 (m, 3H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 6.63 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.00 – 4.84 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.89 (dt, J = 13.4, 7.0 Hz, 2H), 2.16 (dt, J = 16.7, 6.6 Hz, 2H), 1.36 (dd, J = 15.5,

6.2 Hz, 6H). **^{13}C -RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl_3) δ 159.4 (C), 146.6 (d, J = 9.0 Hz, C), 140.3 (C), 130.5 (2CH), 129.4 (2CH), 128.6 (2CH), 127.5 (d, J = 5.7 Hz, C), 127.0 (CH), 116.7 (d, J = 12.2 Hz, C), 113.1 (2CH), 71.1 (d, J = 6.8 Hz, CH), 55.2 (CH_3), 29.4 (d, J = 8.9 Hz, CH_2), 24.3 (d, J = 5.0 Hz, CH_3), 24.1 (d, J = 3.7 Hz, CH_3), 20.6 (d, J = 130.9 Hz, CH_2). **^{31}P -RMN** (202 MHz, CDCl_3) δ 22.33. **EMAR** (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{P}$ [$\text{M}^+ + \text{H}$]: 359.1407; atopado: 359.1408.

2-Óxido de 2-etoxi-5,6-difenil-3,4-dihidro-1,2-oxafosfinina (3da)



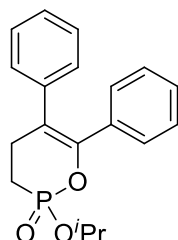
Aceite amarelo obtido cun 29% de rendemento trala súa purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , AcOEt :*n*-hexano 3:7 a 7:3).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.23 – 7.04 (m, 10H), 4.37 – 4.21 (m, 2H), 3.00 – 2.85 (m, 2H), 2.28 – 2.15 (m, 2H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **^{13}C -RMN, DEPT**

(63 MHz, CDCl_3) δ 146.8 (d, J = 9.5 Hz, C), 139.8 (C), 134.9 (d, J = 5.8 Hz, C), 129.4 (2CH), 129.2 (2CH), 128.6 (CH), 128.3 (2CH), 127.8 (2CH), 127.2 (CH), 118.1 (d,

$J = 12.3$ Hz, C), 62.2 (d, $J = 6.5$ Hz, CH₂), 29.3 (d, $J = 9.0$ Hz, CH₂), 20.2 (d, $J = 130.4$ Hz, CH₂), 16.7 (d, $J = 5.3$ Hz, CH₃). **³¹P-RMN** (202 MHz, CDCl₃) δ 20.83. **EMAR** (ESI, m/z): calculado para C₁₈H₂₀O₃P [M⁺ + H]: 315.1145; atopado: 315.1146.

2-Óxido de 2-isopropoxi-5,6-difenil-3,4-dihidro-1,2-oxafosfinina (3ea)

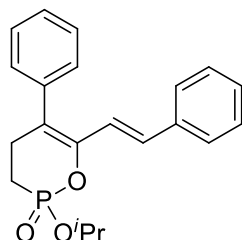


Aceite amarelo obtido cun 61% de rendemento trala súa purificación por cromatografía en columna (SiO₂, AcOEt:*n*-hexano 1:1 a 7:3).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.24 – 7.05 (m, 10H), 4.99 – 4.90 (m, 1H), 2.92 (dt, $J = 13.6, 7.0$ Hz, 2H), 2.25 – 2.12 (m, 2H), 1.38 (dd, $J = 25.3, 6.2$ Hz, 6H).

¹³C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl₃) δ 146.8 (d, $J = 8.9$ Hz, C), 140.0 (C), 135.0 (d, $J = 5.6$ Hz, C), 129.4 (2CH), 129.2 (2CH), 128.6 (2CH), 128.2 (CH), 127.8 (2CH), 127.2 (CH), 118.1 (d, $J = 12.4$ Hz, C), 71.3 (d, $J = 6.8$ Hz, CH), 29.5 (d, $J = 9.2$ Hz, CH₂), 24.3 (d, $J = 4.9$ Hz, CH₃), 24.1 (d, $J = 3.6$ Hz, CH₃), 20.6 (d, $J = 130.8$ Hz, CH₂). **³¹P-RMN** (202 MHz, CDCl₃) δ 22.14. **EMAR** (ESI, m/z): calculado para C₁₉H₂₂O₃P [M⁺ + H]: 329.1301; atopado: 329.1302.

2-Óxido de (*E*)-2-isopropoxi-5-fenil-6-estiril-3,4-dihidro-1,2-oxafosfinina (3fa)

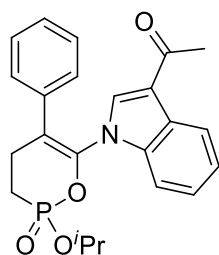


Aceite amarelo obtido cun 85% de rendemento trala súa purificación por cromatografía en columna (SiO₂, acetona:*n*-hexano 3:7).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 6H), 7.14 – 7.09 (m, 1H), 6.96 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.45 (dd, $J = 15.7, 3.6$ Hz, 1H), 4.94 – 4.84 (m, 1H), 2.87 – 2.76 (m, 2H), 2.14 – 2.03 (m, 2H), 1.32 (dd, $J = 21.7, 6.1$ Hz, 6H).

¹³C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl₃) δ 145.8 (d, $J = 8.5$ Hz, C), 139.2 (C), 136.7 (C), 129.6 (CH), 129.3 (2CH), 128.7 (2CH), 128.6 (2CH), 128.0 (CH), 127.7 (CH), 126.9 (2CH), 120.5 (d, $J = 5.1$ Hz, CH), 119.9 (d, $J = 13.3$ Hz, C), 71.1 (d, $J = 7.0$ Hz, CH), 29.4 (d, $J = 9.1$ Hz, CH₂), 24.3 (d, $J = 5.1$ Hz, CH₃), 24.0 (d, $J = 3.5$ Hz, CH₃), 20.31 (d, $J = 130.9$ Hz, CH₂). **³¹P-RMN** (202 MHz, CDCl₃) δ 21.21. **EMAR** (ESI, m/z): calculado para C₂₁H₂₄O₃P [M⁺ + H]: 355.1457; atopado: 355.1458.

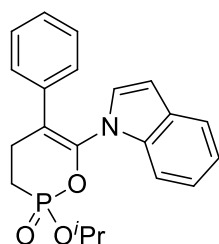
1-(1-(2-isopropoxi-2-oxo-5-fenil-3,4-dihidro-1,2-oxafosfinin-6-il)-1H-indol-3-il)etan-1-ona (3ga)



Aceite amarelo obtido cun 55% de rendemento trala súa purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , AcOEt :*n*-hexano 1:1 a 7:3).

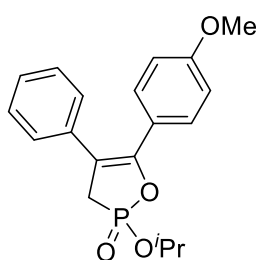
^1H -RMN(500 MHz, CDCl_3) δ 8.15 – 8.11 (m, 1H), 7.31 – 7.28 (m, 1H), 7.13 – 7.08 (m, 3H), 6.98 – 6.94 (m, 3H), 6.79 – 6.74 (m, 2H), 4.90 – 4.80 (m, 1H), 3.01 – 2.81 (m, 2H), 2.21 – 2.09 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.25 (dd, J = 31.0, 6.2 Hz, 6H). **^{13}C -RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl_3) δ 193.6 (CO), 137.9 (d, J = 6.3 Hz, C), 136.6 (d, J = 12.7 Hz, C), 134.7 (CH), 128.9 (2CH), 128.1 (CH), 127.4 (2CH), 125.8 (C), 124.5 (CH), 123.5 (CH), 122.7 (CH), 119.3 (C), 115.4 (C), 114.7 (d, J = 10.2 Hz, C), 111.7 (CH), 72.8 (d, J = 6.9 Hz, CH), 30.2 (CH_3), 26.7 (d, J = 8.4 Hz, CH_2), 24.1 (m, CH_3), 20.4 (d, J = 129.8 Hz, CH_2). **^{31}P -RMN** (202 MHz, CDCl_3) δ 22.72. **EMAR** (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{P}$ [$\text{M}^+ + \text{H}$]: 410.1516; atopado: 410.1516.

2-Óxido de 6-(1H-indol-1-il)-2-isopropoxi-5-fenil-3,4-dihidro-1,2-oxafosfinina (3ha)



Aceite amarelo obtido cun 68% de rendemento trala súa purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , acetona:*n*-hexano 3:7).

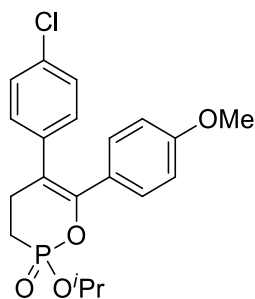
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30 – 7.13 (m, 2H), 7.11 – 7.05 (m, 3H), 6.94 – 6.87 (m, 2H), 6.80 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.07 – 4.88 (m, 1H), 3.18 – 2.88 (m, 2H), 2.37 – 2.20 (m, 2H), 1.39 (dd, J = 18.4, 6.1 Hz, 6H). **^{13}C -RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl_3) δ 138.9 (d, J = 6.8 Hz, C), 137.2 (C), 135.7 (C), 128.8 (CH), 128.5 (2CH), 127.7 (CH), 127.5 (2CH), 122.8 (CH), 121.0 (CH), 120.8 (CH), 112.8 (d, J = 9.7 Hz, C), 111.6 (CH), 104.5 (CH), 72.3 (d, J = 6.7 Hz, CH), 26.7 (d, J = 8.3 Hz, CH_2), 24.3 (d, J = 5.3 Hz, CH_3), 24.2 (d, J = 3.8 Hz, CH_3), 20.7 (d, J = 129.6 Hz, CH_2). **^{31}P -RMN** (202 MHz, CDCl_3) δ 20.15. **EMAR** (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{P}$ [$\text{M}^+ + \text{H}$]: 368.1410; atopado: 368.1410.

2-Óxido de 2-isopropoxi-5-(4-metoxifenil)-4-fenil-3H-1,2-oxafosfol (3ma)

Aceite amarelo obtido cun 64% de rendemento trala súa purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , $\text{AcOEt}:\text{n-hexano}$ 1:1 to 7:3).*

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 – 7.14 (m, 7H), 6.75 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.07 – 4.85 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.16 – 2.84 (m, 2H), 1.34 (t, $J = 25.1$ Hz, 3H). **^{13}C -RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl_3) δ 160.3 (C), 147.7 (d, $J = 9.4$ Hz, C), 135.7 (d, $J = 15.3$ Hz, C), 129.8 (CH), 128.8 (CH), 128.4 (CH), 127.6 (CH), 123.4 (d, $J = 9.8$ Hz, C), 113.7 (CH), 111.7 (d, $J = 3.8$ Hz, C), 72.6 (d, $J = 6.9$ Hz, CH), 55.4 (CH₃), 30.5 (d, $J = 121.3$ Hz, CH₂), 24.2 (d, $J = 5.4$ Hz, 2CH₃). **^{31}P -RMN** (202 MHz, CDCl_3) δ 39.84. **EMAR** (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{P}$ [$\text{M}^+ + \text{H}$]: 345.1250; atopado: 345.1253.

*Este composto é inestable. Durante a adquisición do espectro de ^{13}C -RMN comezaron a aparecer novos sinais.

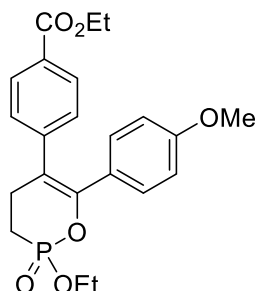
2-Óxido de 5-(4-clorofenil)-2-isopropoxi-6-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-1,2-oxafosfinina (3ab)

Aceite amarelo obtido cun 72% de rendemento trala súa purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , acetona: n-hexano 3:7).

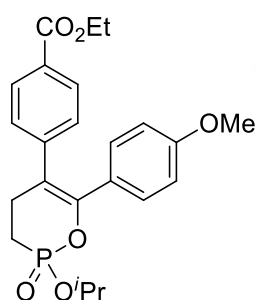
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.93 (dq, $J = 12.5, 6.2$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.95 – 2.78 (m, 1H), 2.24 – 2.10 (m, 2H), 1.37 (dd, $J = 15.9, 6.2$ Hz, 6H). **^{13}C -RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl_3) δ 159.6 (C), 147.2 (C), 138.8 (C), 132.8 (C), 130.8 (2CH), 130.6 (2CH), 128.8 (2CH), 127.16 (d, $J = 5.8$ Hz, C), 115.4 (d, $J = 12.3$ Hz, C), 113.3 (2CH), 71.3 (d, $J = 6.8$ Hz, CH), 55.3 (CH₃), 29.1 (d, $J = 9.1$ Hz, CH₂), 24.3 (d, $J = 5.1$ Hz, CH₃), 24.2 (d, $J = 3.6$ Hz, CH₃), 20.6 (d, $J = 130.6$ Hz, CH₂). **^{31}P -RMN** (202 MHz, CDCl_3) δ 19.40. **EMAR** (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClO}_4\text{P}$ [$\text{M}^+ + \text{H}$]: 393.1017; atopado: 393.1017.

4-(2-Etoxi-6-(4-metoxifenil)-2-oxo-3,4-dihidro-1,2-oxafosfinin-5-il)benzoato de etilo (3ac)

Aceite amarelo obtido cun 80% de rendemento trala súa purificación por cromatografía en columna (SiO₂, acetona:*n*-hexano 3:7)

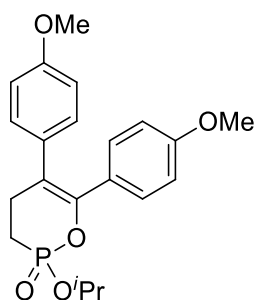


¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.59 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.35 – 4.15 (m, 4H), 2.96 – 2.75 (m, 2H), 2.18 (ddd, *J* = 15.4, 10.6, 4.3 Hz, 2H), 1.32 (td, *J* = 7.1, 3.6 Hz, 6H). **¹³C-RMN** (63 MHz, CDCl₃) δ 166.3 (CO), 159.7 (C), 147.6 (d, *J* = 9.1 Hz, C), 145.0 (C), 130.6 (2CH), 129.7 (2CH), 129.4 (2CH), 128.9 (C), 126.8 (d, *J* = 5.7 Hz, C), 115.9 (d, *J* = 12.2 Hz, C), 113.3 (2CH), 62.4 (d, *J* = 6.7 Hz, CH₂), 61.0 (CH₂), 55.2 (CH₃), 28.6 (d, *J* = 9.0 Hz, CH₂), 20.02 (d, *J* = 130.5 Hz, CH₂), 16.6 (d, *J* = 5.6 Hz, CH₃), 14.28 (CH₃). **³¹P-RMN** (202 MHz, CDCl₃) δ 21.50. **EMAR** (ESI, *m/z*): calculado para C₂₂H₂₆O₆P [*M*⁺ + H]: 417.1462 ; atopado: 417.1465.

4-(2-Isopropoxi-6-(4-metoxifenil)-2-oxo-3,4-dihidro-1,2-oxafosfinin-5-il)benzoato de etilo (3cc)

Aceite amarelo obtido cun 62% de rendemento trala súa purificación por cromatografía en columna (SiO₂, acetona:*n*-hexano 3:7).

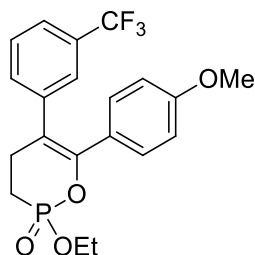
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.02 – 4.86 (m, 1H), 4.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.98 – 2.82 (m, 2H), 2.25 – 2.10 (m, 2H), 1.37 (dd, *J* = 14.7, 6.0 Hz, 6H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ 166.4 (CO), 159.7 (C), 147.6 (d, *J* = 9.0 Hz, C), 145.2 (C), 130.6 (2CH), 129.8 (2CH), 129.4 (2CH), 129.0 (C), 127.1 (C), 115.8 (d, *J* = 12.9 Hz, C), 113.3 (2CH), 71.4 (d, *J* = 6.2 Hz, CH), 61.1 (CH₂), 55.3 (CH₃), 24.3 (d, *J* = 5.2 Hz, CH₃), 24.1 (d, *J* = 3.8 Hz, CH₃), 20.5 (d, *J* = 130.6 Hz, CH₂). **³¹P-RMN** (202 MHz, CDCl₃) δ 19.34. **EMAR** (ESI, *m/z*): calculado para C₂₁H₂₄O₃P [*M*⁺ + H]: 431.1618; atopado: 431.1619.

2-Óxido de 2-isopropoxi-5,6-bis(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-1,2-oxafosfinina (3cd)

Aceite amarelo obtido cun 74% de rendemento trala súa purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , acetona:*n*-hexano 3:7).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.99 – 4.82 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.93 – 2.77 (m, 2H), 2.22 – 2.08 (m, 2H), 1.35 (dd, $J = 16.7, 6.1$ Hz, 6H). **^{13}C -RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl_3)

δ 159.2 (C), 158.6 (C), 146.1 (d, $J = 8.8$ Hz, C), 132.4 (C), 130.4 (4CH), 127.7 (C), 116.3 (d, $J = 12.1$ Hz, C), 114.0 (2CH), 113.1 (2CH), 71.0 (d, $J = 6.7$ Hz, CH), 55.3 (CH_3), 55.2 (CH_3), 29.4 (d, $J = 8.3$ Hz, CH_2), 24.2 (m, CH_3), 20.6 (d, $J = 130.9$ Hz, CH_2). **^{31}P -RMN** (202 MHz, CDCl_3) δ 19.82. **EMAR** (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{P}$ [$\text{M}^+ + \text{H}$]: 389.1510; atopado: 389.1512.

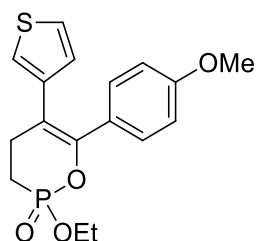
2-Óxido de 2-etoxi-6-(4-metoxifenil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-1,2-oxafosfinina(3ae)

Aceite laranxa obtido cun 72% de rendemento trala súa purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , AcOEt :*n*-hexano 7:3).

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.34 – 4.21 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.96 –

2.83 (m, 2H), 2.25 – 2.16 (m, 2H), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **^{13}C -RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl_3) δ 159.7 (C), 147.9 (d, $J = 9.1$ Hz, C), 141.0 (C), 132.9 (CH), 130.9 (q, $J = 32.3$ Hz, C), 130.6 (2CH), 129.0 (CH), 126.7 (d, $J = 5.8$ Hz, C), 126.0 (q, $J = 3.5$ Hz, CH), 123.9 (q, $J = 272.2$ Hz, CF_3), 123.7 (q, $J = 3.5$ Hz, CH), 115.3 (d, $J = 12.4$ Hz, C), 113.3 (2CH), 62.4 (d, $J = 6.8$ Hz, CH_2), 55.2 (CH_3), 28.8 (d, $J = 8.8$ Hz, CH_2), 20.1 (d, $J = 130.2$ Hz, CH_2), 16.6 (d, $J = 5.5$ Hz, CH_3). **^{19}F -RMN** (282 MHz, CDCl_3) δ -62.87. **^{31}P -RMN** (202 MHz, CDCl_3) δ 20.59. **EMAR** (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_4\text{P}$ [$\text{M}^+ + \text{H}$]: 413.1124; atopado: 413.1124.

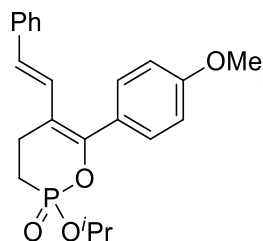
2-Óxido de 2-isopropoxi-6-(4-metoxifenil)-5-(tiofen-3-il)-3,4-dihidro-1,2-oxafosfinina (3af)



Aceite laranxa obtido cun 70% de rendemento trala súa purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , acetona:*n*-hexano 3:7).

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.16 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.14 (dd, $J = 4.9, 3.0$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.33 – 4.21 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.96 – 2.86 (m, 2H), 2.24 – 2.15 (m, 2H), 1.37 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). **^{13}C -RMN, DEPT** (63 MHz, CDCl_3) δ 159.7 (C), 147.0 (d, $J = 9.2$ Hz, C), 139.8 (C), 130.3 (2CH), 128.6 (CH), 127.6 (d, $J = 5.7$ Hz, C), 125.2 (CH), 122.8 (CH), 113.3 (2CH), 111.7 (d, $J = 12.3$ Hz, C), 62.2 (d, $J = 6.7$ Hz, CH_2), 55.3 (CH_3), 28.6 (d, $J = 9.0$ Hz, CH_2), 20.1 (d, $J = 130.1$ Hz, CH_2), 16.6 (d, $J = 5.6$ Hz, CH_3). **^{31}P -RMN** (202 MHz, CDCl_3) δ 20.87. **EMAR** (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{SO}_4\text{P}$ [$\text{M}^+ + \text{H}$]: 351.0814; atopado: 351.0814.

2-Óxido de (*E*)-2-isopropoxi-6-(4-metoxifenil)-5-estiril-3,4-dihidro-1,2-oxafosfinina (3ch)

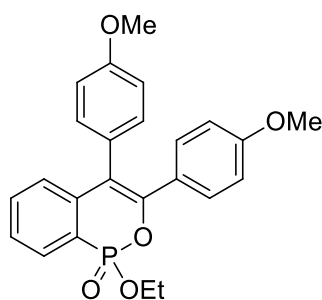


Aceite amarelo obtido cun 57% de rendemento trala súa purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , AcOEt :*n*-hexano 1:1 to 7:3).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.31 – 7.23 (m, 4H), 7.23 – 7.13 (m, 1H), 7.00 – 6.88 (m, 2H), 6.52 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 4.98 – 4.84 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.10 – 2.73 (m, 2H), 2.22 – 2.08 (m, 2H), 1.35 (dd, $J = 19.2, 6.1$ Hz, 6H). **^{13}C -RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl_3) δ 160.3 (C), 150.7 (d, $J = 9.3$ Hz, C), 137.8 (C), 131.2 (2CH), 128.8 (2CH), 127.4 (CH), 127.1 (d, $J = 6.4$ Hz, CH), 126.28 (2CH), 114.0 (d, $J = 11.6$ Hz, C), 113.6 (2CH), 71.4 (d, $J = 7.0$ Hz, CH), 55.5 (CH_3), 24.3 (d, $J = 5.1$ Hz, CH_3), 24.1 (d, $J = 5.1$ Hz, CH_3), 22.9 (d, $J = 9.0$ Hz, CH_2), 20.0 (d, $J = 130.3$ Hz, CH_2). **^{31}P -RMN** (202 MHz, CDCl_3) δ 19.43. **EMAR** (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{P}$ [$\text{M}^+ + \text{H}$]: 385.1563; atopado: 385.1563.

4.1.4.2 Caracterización das fosfaisocumarinas **5**

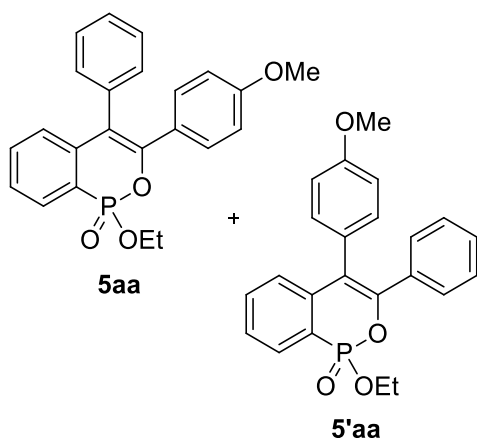
As fosfaisocumarinas **5** foron sintetizadas seguindo o procedemento xeral para a carboarilación/ciclación tándem de alquinilfosfonatos con sales de diariliodonio catalizada por cobre.

1-Óxido 1-etoxi-3,4-bis(4-metoxifenil)benzo[*c*][1,2]oxafosfinina (5ad)

Aceite laranxa obtido cun 83% de rendemento trala súa purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , acetona:*n*-hexano 3:7).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (ddd, $J = 14.9, 7.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.50 – 7.35 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.98 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.31 – 4.17 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H),

1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **^{13}C -RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl_3) δ 159.5 (d, $J = 46.4$ Hz, C), 147.8 (d, $J = 10.2$ Hz, C), 140.95 (d, $J = 6.8$ Hz, C), 132.9 (d, $J = 2.4$ Hz, CH), 132.8 (CH), 130.4 (CH), 129.4 (d, $J = 8.9$ Hz, CH), 128.5 (C), 127.4 (d, $J = 15.6$ Hz, CH), 127.1 (C), 127.1 (d, $J = 12.2$ Hz, CH), 121.6 (C), 120.1 (C), 118.37 (d, $J = 11.6$ Hz, C), 114.6 (CH), 113.3 (C), 63.0 (d, $J = 6.7$ Hz, CH_2), 55.4 (CH_3), 55.3 (CH_3), 16.6 (d, $J = 5.8$ Hz, CH_3). **^{31}P -RMN** (202 MHz, CDCl_3) δ 11.96. **EMAR** (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{P}$ [$\text{M}^+ + \text{H}$]: 423.1356; atopado: 423.1354.

1-Óxido de 1-etoxi-3-(4-metoxifenil)-4-fenilbenzo[*c*][1,2]oxafosfinina (5aa) + 1-óxido de 1-etoxi-4-(4-metoxifenil)-3-fenilbenzo[*c*][1,2]oxafosfinina (5'aa)

Aceite laranxa obtido como unha mestura 3.5:1 trala súa purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , acetona:*n*-hexano 3:7). 78% de rendemento conxunto. Os produtos non puideron separarse mediante cromatografía en columna adicional.

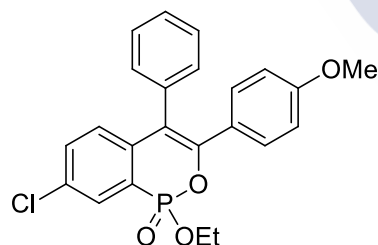
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99 – 7.91 (m, 2H, 3n + 3n'), 7.52 – 7.36 (m, 8H, **5aa** + **5'aa**), 7.29 – 7.21 (m, 4H, **5aa** + **5'aa**), 7.21 – 7.16 (m, 4H, **5aa** + **5'aa**), 7.15 – 7.07 (m, 2H, **5aa** + **5'aa**), 7.02 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, **5'aa**), 6.95 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, **5aa**), 6.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, **5aa**), 6.68 (d, $J = 8.9$ Hz, 3H, **5aa**)

+ **5'aa**), 4.33 – 4.19 (m, 4H, **5aa** + **5'aa**), 3.84 (s, 3H, **5'aa**), 3.75 (s, 3H, **5aa**), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, **5aa**), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, **5'aa**). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ : 159.7 (C), 159.3 (C), 147.9 (d, $J = 10.5$ Hz, C), 147.8 (d, $J = 10.4$ Hz, C), 140.7 (d, $J = 7.3$ Hz, C), 140.6 (d, $J = 7.0$ Hz, C), 136.5 (C), 134.8 (d, $J = 5.6$ Hz, C), 132.9 (d, $J = 2.7$ Hz, CH), 132.7 (CH), 131.7 (CH), 130.4 (CH), 129.4 (d, $J = 9.0$ Hz, CH), 129.1 (CH), 128.9 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (d, $J = 15.8$ Hz, CH), 127.4 (d, $J = 15.7$ Hz, CH), 127.3 (d, $J = 12.5$ Hz, CH), 127.0 (d, $J = 12.1$ Hz, CH), 126.9 (d, $J = 5.5$ Hz, C), 121.1 (d, $J = 181.5$ Hz, C), 120.8 (d, $J = 181.4$ Hz, C), 119.6 (d, $J = 11.8$ Hz, C), 118.8 (d, $J = 11.6$ Hz, C), 114.5 (CH), 113.2 (CH), 63.1 (d, $J = 6.7$ Hz, CH₂), 63.0 (d, $J = 6.5$ Hz, CH₂), 55.4 (CH₃), 55.3 (CH₃), 16.6 (CH₃). **³¹P-RMN** (162 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (**5aa**), 7.99 (**5'aa**). **EMAR** (ESI, m/z): calculado para C₂₃H₂₂O₄P [M^+ + H]: 393.1250; atopado: 393.1251.

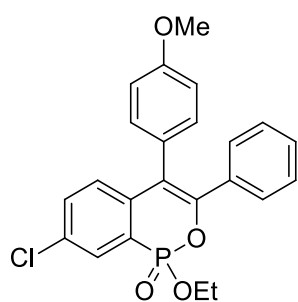
1-Óxido de 7-cloro-1-etoxi-3-(4-metoxifenil)-4-fenilbenzo[c][1,2]oxafosfinina (5ba) + 1-óxido de 7-cloro-1-etoxi-4-(4-metoxifenil)-3-fenilbenzo[c][1,2]oxafosfinina (5'ba)

Aceite amarelo obtido como unha mestura 3:1 trala súa purificación por cromatografía en columna (SiO₂, acetona:*n*-hexane 3:7). 78% de rendemento conxunto. Os produtos puideron illarse mediante unha cromatografía en columna adicional (SiO₂, THF/CH₂Cl₂ 0.25:9.75).

1-Óxido de 7-cloro-1-etoxi-3-(4-metoxifenil)-4-fenilbenzo[c][1,2]oxafosfinina (5ba)



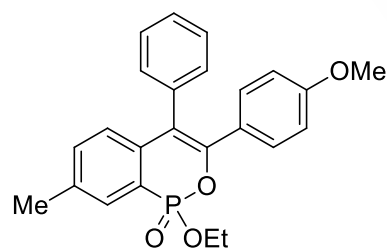
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (dd, $J = 15.3, 1.9$ Hz, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 4H), 7.16 – 7.11 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.80 (dd, $J = 8.5, 8.3$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.26 – 4.14 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl₃) δ 159.9 (C), 148.1 (d, $J = 10.5$ Hz, C), 139.0 (d, $J = 6.2$ Hz, C), 136.2 (C), 133.4 (d, $J = 20.7$ Hz, C), 133.0 (d, $J = 2.2$ Hz, CH), 131.6 (CH), 130.4 (CH), 129.3 (CH), 129.1 (d, $J = 9.8$ Hz, CH), 128.7 (d, $J = 13.3$ Hz, CH), 128.2 (CH), 126.6 (C), 122.6 (d, $J = 181.2$ Hz, C), 118.2 (d, $J = 11.5$ Hz, C), 113.3 (CH), 63.4 (d, $J = 6.6$ Hz, CH₂), 55.3 (CH₃), 16.6 (d, $J = 5.8$ Hz, CH₃). **³¹P-RMN** (202 MHz, CDCl₃) δ 9.88. **EMAR** (ESI, m/z): calculado para C₂₃H₂₁ClO₄P [M^+ + H]: 427.0860; atopado: 427.0860.

1-Óxido de 7-cloro-1-etoxi-4-(4-metoxifenil)-3-fenilbenzo[*c*][1,2]oxafosfinina (5'ba)

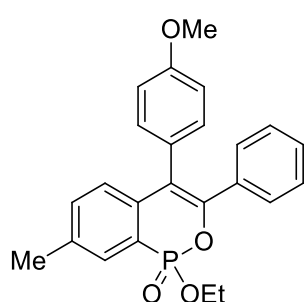
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.21 – 7.14 (m, 3H), 7.09 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 6.96 – 6.92 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.33 – 4.21 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl₃) δ 159.5 (C), 148.2 (d, *J* = 10.4 Hz, C), 139.1 (d, *J* = 6.2 Hz, C), 134.5 (d, *J* = 5.7 Hz, C), 133.7 (d, *J* = 21.1 Hz, C), 133.0 (d, *J* = 2.3 Hz, CH), 132.7 (CH), 129.2 (d, *J* = 9.8 Hz, CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (C), 122.9 (d, *J* = 181.3 Hz, C), 119.1 (d, *J* = 11.6 Hz, C), 114.7 (CH), 63.5 (d, *J* = 6.7 Hz, CH₂), 55.4 (CH₃), 16.6 (d, *J* = 5.8 Hz, CH₃). **³¹P-RMN** (202 MHz, CDCl₃) δ 9.80. **EMAR** (ESI, *m/z*): calculado para C₂₃H₂₁ClO₄P [*M*⁺ + *H*]: 427.0860; atopado: 427.0863.

1-Óxido de 1-etoxi-3-(4-metoxifenil)-7-metil-4-fenilbenzo[*c*][1,2]oxafosfinina (5ca) + 1-óxido de 1-etoxi-4-(4-metoxifenil)-7-metil-3-fenilbenzo[*c*][1,2]oxafosfinina (5'ca)

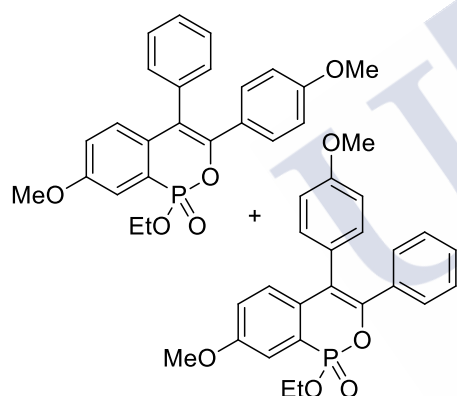
Aceite amarelo obtido como unha mestura 1.5:1 trala súa purificación por cromatografía en columna (SiO₂, acetona:*n*-hexano 3:7). 73% de rendemento conxunto. Os produtos puideron illarse mediante unha cromatografía en columna adicional (SiO₂, Et₂O/CH₂Cl₂ 1:9).

1-Óxido de 1-etoxi-3-(4-metoxifenil)-7-metil-4-fenilbenzo[*c*][1,2]oxafosfinina (5ca)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 3H), 7.27 – 7.18 (m, 3H), 7.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (dd, *J* = 8.5, 7.0 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.30 – 4.17 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl₃) δ 159.6 (C), 147.1 (d, *J* = 10.5 Hz, C), 138.0 (d, *J* = 7.0 Hz, C), 137.7 (d, *J* = 15.6 Hz, C), 136.7 (C), 133.9 (d, *J* = 2.8 Hz, CH), 131.7 (CH), 130.4 (CH), 129.7 (d, *J* = 9.0 Hz, CH), 129.1 (CH), 128.9 (C), 127.9 (CH), 127.1 (d, *J* = 12.7 Hz, CH), 120.6 (d, *J* = 180.6 Hz, C), 118.8 (d, *J* = 11.6 Hz, C), 113.2 (CH), 63.0 (d, *J* = 6.6 Hz, CH₂), 55.3 (CH₃), 21.2 (CH₃), 16.6 (d, *J* = 6.0 Hz, CH₃). **³¹P-RMN** (162 MHz, CDCl₃) δ 8.53. **EMAR** (ESI, *m/z*): calculado para C₂₄H₂₄O₄P [*M*⁺ + *H*]: 407.1407; atopado: 407.1403.

1-Óxido de 1-etoxi-4-(4-metoxifenil)-7-metil-3-fenilbenzo[*c*][1,2]oxafosfinina (5'ca)

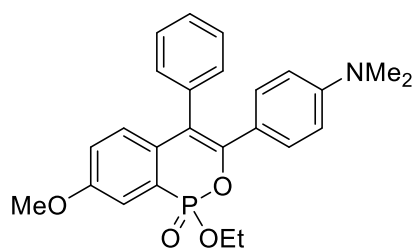
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 7.31 – 7.21 (m, 3H), 7.19 – 7.14 (m, 3H), 7.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.92 – 6.86 (m, 3H), 4.31 – 4.17 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ 159.3 (C), 147.1 (d, *J* = 10.7 Hz, C), 138.1 (C), 138.0 (d, *J* = 8.9 Hz, C), 134.9 (d, *J* = 4.9 Hz, C), 133.9 (d, *J* = 1.4 Hz, CH), 132.7 (CH), 129.7 (d, *J* = 8.7 Hz, CH), 128.9 (CH), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 127.4 (d, *J* = 12.8 Hz, CH), 120.9 (d, *J* = 181.4 Hz, C), 119.5 (d, *J* = 11.7 Hz, C), 114.5 (CH), 113.2 (C), 63.0 (d, *J* = 6.2 Hz, CH₂), 55.4 (CH₃), 21.3 (CH₃), 16.6 (d, *J* = 5.7 Hz, CH₃). **³¹P-RMN** (162 MHz, CDCl₃) δ 8.43. **EMAR** (ESI, *m/z*): calculado para C₂₄H₂₄O₄P [M⁺ + H]: 407.1407; atopado: 407.1410.

1-Óxido de 1-etoxi-7-metoxi-4-(4-metoxifenil)-3-fenil-1*H*-benzo[*c*][1,2]oxafosfinina (5da) + 1-Óxido 1-etoxi-7-metoxi-4-(4-metoxifenil)-3-fenil-1*H*-benzo[*c*][1,2]oxafosfinina (5'da)

Aceite laranxa marronáceo obtido como unha mestura 1.5:1 trala súa purificación por cromatografía en columna (SiO₂, acetona:*n*-hexano 1:1). 51% de rendemento conxunto. Os produtos non puideron ser separados por cromatografía en columna adicional. As constantes de acoplamento *J*_{C,P} non puideron ser determinadas, polo que só se indican os sinais.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45 – 7.35 (m, 5H, **5da** + **5'da**), 7.24 – 7.08 (m, 8H, **5da** + **5'da**), 7.02 – 6.95 (m, 2H **5da** + **5'da**), 6.93 – 6.84 (m, 3H **5da** + **5'da**), 6.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, **5da**), 4.26 – 4.13 (m, 4H **5da** + **5'da**), 3.87 (s, 3H, **5'da**), 3.86 (s, 3H, **5da**), 3.83 (s, 3H, **5'da**), 3.74 (s, 3H, **5da**), 1.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, **5'da**), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, **5da**). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ 159.4 (C), 159.1 (C), 158.9 (C), 158.7 (C), 145.9 (C), 145.7 (C), 136.6 (C), 133.4 (C), 132.5 (CH), 131.5 (CH), 130.2 (CH), 130.1 (CH), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (C), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 123.0 (C), 123.0 (CH), 120.0 (CH), 116.8 (C), 114.3 (CH), 114.2 (CH), 113.4 (C), 113.1 (CH), 112.5 (CH), 112.4 (CH), 62.9 (CH₂), 55.7 (CH₃), 55.2 (CH₃), 16.4 (CH₃), 16.1 (CH₃). **³¹P-RMN** (202 MHz, CDCl₃) δ 11.93 (**5da**), 11.82 (**5'da**). **EMAR** (ESI, *m/z*): calculado para C₂₄H₂₄O₅P [M⁺ + H]: 423.1353; atopado: 423.1356.

1-Óxido de 3-(4-(dimetilamino)fenil)-1-etoxi-7-metoxi-4-fenil-1H-benzo[c][1,2]oxafosfinina (5ea)

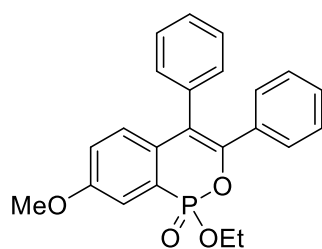


Aceite amarelo verdoso obtido cun 28% de rendemento trala súa purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , acetona:*n*-hexane 1:1).*

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (ddd, $J = 14.9, 7.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.42 – 7.22 (m, 7H), 7.04 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H), 6.89 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.27 – 4.08 (m, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **^{13}C -RMN** (126 MHz, CDCl_3) δ 142.1 (C), 140.9 (d, $J = 7.5$ Hz, C), 137.6 (C), 137.2 (C), 133.6 (d, $J = 14.0$ Hz, C), 133.2 (d, $J = 2.0$ Hz, CH), 132.1 (CH), 129.7 (d, $J = 8.9$ Hz, CH), 129.5 (d, $J = 8.9$ Hz, CH), 129.1 (CH), 128.8 (CH), 128.5 (CH), 126.9 (CH), 120.9 (d, $J = 180$ Hz, C), 115.7 (CH), 63.4 (d, $J = 6.9$ Hz, CH_2), 43.6 (2 CH_3), 16.4 (d, $J = 6.1$ Hz, CH_3). **^{31}P -RMN** (202 MHz, CDCl_3) δ 11.91. **EMAR** (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{P}$ [$\text{M}^+ + \text{H}$]: 436.1672; atopado: 436.1672.

*Este composto é inestable. Durante a adquisición do espectro de ^{13}C -RMN comezaron a aparecer novos sinais.

1-óxido de 1-etoxi-7-metoxi-3,4-difenil-1H-benzo[c][1,2]oxafosfinina (5ha)



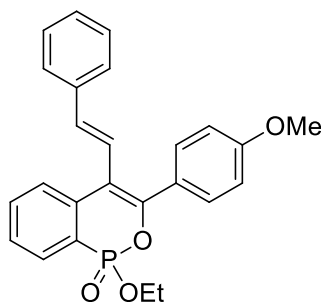
Aceite laranxa obtido cun 52% de rendemento trala súa purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , AcOEt :*n*-hexano 3:1).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.49 – 7.42 (m, 5H), 7.36 – 7.27 (m, 4H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 7.16 (dd, $J = 13.9, 2.5$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 6.22 (dd, $J = 9.0, 4.7$ Hz, 1H), 4.31 – 4.07 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.43 – 1.31 (m, 3H). **^{13}C -RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl_3) δ 160.7 (d, $J = 18.9$ Hz, C), 142.1 (C), 139.0 (d, $J = 16.2$ Hz, C), 132.5 (d, $J = 17.8$ Hz, C), 131.1 (2 CH), 130.4 (2 CH), 129.5 (CH), 129.1 (CH), 128.7 (CH), 128.2 (CH), 127.6 (CH), 126.8 (d, $J = 16.2$ Hz, CH), 126.2 (CH), 126.1-124.8 (d, $J = 174.76$, C), 122.7 (d, $J = 9.3$ Hz, C), 121.0 (CH), 110.3 (d, $J = 12.4$ Hz, CH), 64.3 (d, $J = 6.4$ Hz, CH_2), 56.1 (CH_3), 16.8 (d, $J = 6.3$ Hz, CH_3). **^{31}P -RMN** (202 MHz, CDCl_3) δ 29.04. **EMAR** (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{P}$ [$\text{M}^+ + \text{H}$]: 393.1249; atopado: 393.1250.

1-Óxido de (*E*)-1-Etoxi-3-(4-metoxifenil)-4-estirilbenzo[*c*][1,2]oxafosfinina (5ah) + 1-óxido de (*E*)-1-etoxi-4-(4-metoxifenil)-3-estirilbenzo[*c*][1,2]oxafosfinina (5'ah)

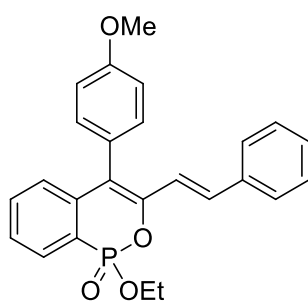
Aceite amarelo obtido como unha mestura 1:1 trala súa purificación por cromatografía en columna (SiO₂, acetona:*n*-hexano 3:7). 82% de rendemento conxunto. Os produtos puideron illarse mediante unha cromatografía en columna adicional (SiO₂, THF/CH₂Cl₂ 0.25:9.75).

1-Óxido de (*E*)-1-etoxi-3-(4-metoxifenil)-4-estirilbenzo[*c*][1,2]oxafosfinina (5ah):



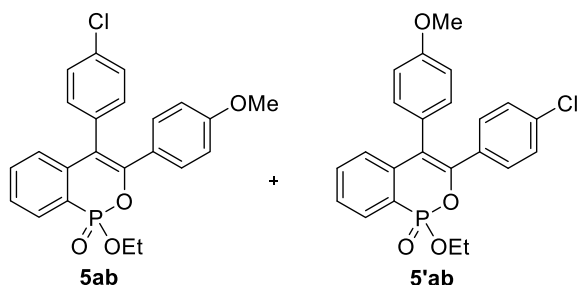
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (dd, *J* = 14.9, 7.5 Hz, 1H), 7.79 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 3H), 7.46 (dt, *J* = 10.2, 5.2 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.95 – 6.88 (m, 3H), 6.74 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 4.27 – 4.15 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl₃) δ 160.3 (C), 147.9 (d, *J* = 10.0 Hz, C), 139.2 (d, *J* = 9.0 Hz, C), 137.2 (C), 135.5 (CH), 133.0 (d, *J* = 2.5 Hz, CH), 130.8 (2CH), 129.9 (d, *J* = 9.2 Hz, CH), 128.9 (2CH), 128.1 (CH), 127.8 (d, *J* = 15.9 Hz, CH), 127.2 (d, *J* = 5.6 Hz, C), 126.9 (d, *J* = 12.3 Hz, CH), 126.45 (2CH), 123.7 (CH), 122.7 (C), 116.3 (d, *J* = 11.7 Hz, C), 113.7 (2CH), 63.0 (d, *J* = 6.6 Hz, CH₂), 55.5 (CH₃), 16.58 (d, *J* = 5.6 Hz, CH₃). **³¹P-RMN** (202 MHz, CDCl₃) δ 8.81. **EMAR** (ESI, *m/z*): calculado para C₂₅H₂₄O₄P [M⁺ + H]: 419.1407; atopado: 419.1407.

1-Óxido de (*E*)-1-etoxi-4-(4-metoxifenil)-3-estirilbenzo[*c*][1,2]oxafosfinina (5'ah):



¹H-RMN (500 MHz, DMSO) δ 7.88 (dd, *J* = 14.7, 7.5 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (td, *J* = 7.5, 3.4 Hz, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 5H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (dd, *J* = 7.4, 6.7 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 15.8, 3.0 Hz, 1H), 4.23 – 4.16 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl₃) δ 159.6 (C), 147.3 (d, *J* = 10.0 Hz, C), 140.5 (d, *J* = 6.6 Hz, C), 136.4 (C), 133.0 (CH), 132.7 (CH), 132.3 (CH), 129.6 (d, *J* = 9.1 Hz, CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 127.6 (d, *J* = 15.7 Hz, CH), 127.4 (d, *J* = 12.0 Hz, CH), 127.4 (C), 127.3 (CH), 121.3 (d, *J* = 192.5 Hz, C), 120.7 (C), 120.5 (d, *J* = 5.4 Hz, C), 114.4 (CH), 63.0 (d, *J* = 6.4 Hz, CH₂), 55.5 (CH₃), 16.7 (d, *J* = 6.0 Hz, CH₃). **³¹P-RMN** (202 MHz, CDCl₃) δ 9.32. **EMAR** (ESI, *m/z*): calculado para C₂₅H₂₄O₄P [M⁺ + H]: 419.1407; found: 419.1408.

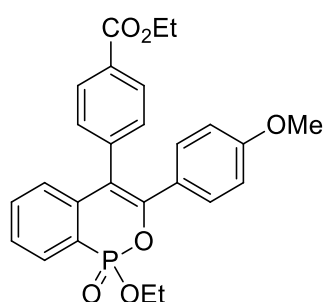
1-Óxido de 4-(4-clorofenil)-1-etoxi-3-(4-metoxifenil)benzo[*c*][1,2]oxafosfinina (5ab) + 1-óxido de 3-(4-clorofenil)-1-etoxi-4-(4-metoxifenil)benzo[*c*][1,2]oxafosfinina (5'ab)



Aceite amarelo obtido como unha mestura 5:1 trala súa purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , acetona:*n*-hexano 3:7). 84% de rendemento conxunto. Os rexioisómeros non puideron separarse por cromatografía en columna adicional.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (ddd, $J = 14.9, 7.2, 1.5$ Hz, 2H, **5ab** + **5'ab**), 7.51 – 7.38 (m, 4H, **5ab** + **5'ab**), 7.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 3H, **5ab** + **5'ab**), 7.20 – 7.12 (m, 8H, **5ab** + **5'ab**), 7.03 – 6.96 (m, 1H, **5'ab**), 6.94 – 6.86 (m, 3H, **5ab** + **5'ab**), 6.69 (d, $J = 9.0$ Hz, 3H, **5ab** + **5'ab**), 4.31 – 4.19 (m, 4H, **5ab** + **5'ab**), 3.83 (s, 3H, **5'ab**), 3.75 (s, 3H, **5ab**), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, **5ab** + **5'ab**). **^{13}C -RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl_3) δ 159.9 (C), 159.5 (C), 148.3 (d, $J = 10.5$ Hz, C), 140.4 (d, $J = 6.8$ Hz, C), 140.1 (d, $J = 6.8$ Hz, C), 135.1 (C), 134.5 (C), 133.9 (C), 133.1 (CH), 133.0 (CH), 132.6 (CH), 130.4 (CH), 130.2 (CH), 129.6 (CH), 129.4 (CH), 128.1 (CH), 127.6 (d, $J = 15.9$ Hz, CH), 126.7 (d, $J = 12.1$ Hz, CH), 121.1 (d, $J = 179.9$ Hz, C), 120.9 (d, $J = 181.8$ Hz, C), 117.7 (d, $J = 11.8$ Hz, C), 114.7 (CH), 113.4 (CH), 63.1 (d, $J = 5.4$ Hz, CH_2), 55.3 (CH_2), 16.6 (d, $J = 5.1$ Hz, CH_3), 14.1 (d, $J = 7.1$ Hz, CH_3). **^{31}P -RMN** (162 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (**5'ab**), 7.94 (**5ab**). **EMAR** (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{P}$ [$\text{M}^+ + \text{H}$]: 427.0860; atopado: 427.0862.

4-(1-Etoxi-3-(4-metoxifenil)-1-oxobenzo[*c*][1,2]oxafosfinin-4-il)benzoato de etilo (5ac)

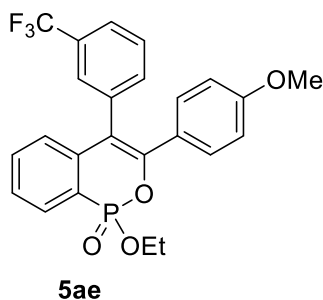


Aceite laranxa obtido cun 71% de rendemento trala súa purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , acetona:*n*-hexano 3:7).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.96 – 7.87 (m, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 1H), 7.29 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.91 – 6.81 (m, 1H), 6.64 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.38 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.72 (s, 1H), 1.43 – 1.20 (m, 5H). **^{13}C -RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl_3) δ 166.4 (C), 160.0 (C), 148.3 (d, $J = 10.9$ Hz, C), 141.6 (C), 139.9 (d, $J = 7.0$ Hz, C), 133.1 (d, $J = 2.2$ Hz, CH), 131.9 (CH), 130.5 (CH), 130.3 (CH), 130.0 (C), 129.6 (d, $J = 9.1$ Hz, CH), 127.7 (d, $J = 15.6$ Hz, CH), 126.7 (d, $J = 12.1$ Hz, CH), 120.8 (d, $J = 182.2$ Hz, C), 118.13 (d, $J = 11.8$ Hz, C), 113.4 (CH), 63.3 (d, $J = 6.7$ Hz, CH_2), 61.3 (CH_2),

55.3 (CH₃), 16.6 (d, $J = 5.8$ Hz, CH₃), 14.5 (CH₃). ³¹P-RMN (162 MHz, CDCl₃) δ 7.96. **EMAR** (ESI, m/z): calculado para C₂₆H₂₆O₆P [M⁺ + H]: 465.1462; atopado: 465.1457.

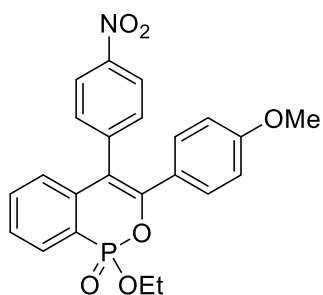
1-Óxido de 1-etoxi-3-(4-metoxifenil)-4-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[c][1,2]oxafosfinina (5ae)



Aceite laranxa obtido como unha mestura 15:1 trala súa purificación por cromatografía en columna (SiO₂, AcOEt:*n*-hexano 1:1). 83% de rendemento conxunto. Datos espectroscópicos dados para o isómero maioritario **5ae**.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.00 – 7.90 (m, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.54 – 7.41 (m, 4H), 7.14 – 7.09 (m, 2H), 6.87 – 6.82 (m, 1H), 6.70 – 6.66 (m, 2H), 4.33 – 4.20 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ¹³C-RMN, **DEPT** (126 MHz, CDCl₃) δ 160.0 (C), 148.8 (d, $J = 10.6$ Hz, C), 139.8 (d, $J = 6.7$ Hz, C), 137.6 (C), 135.3 (CH), 133.1 (d, $J = 2.3$ Hz, CH), 131.5 (q, $J = 32.6$ Hz, C), 130.5 (2CH), 129.7 (d, $J = 7.2$ Hz, CH), 129.6 (CH), 128.6 (CH), 127.8 (d, $J = 15.4$ Hz, CH), 126.5 (d, $J = 12.1$ Hz, CH), 126.4 (d, $J = 5.5$ Hz, C), 124.8 (q, $J = 3.7$ Hz, CH), 124.0 (q, $J = 272.5$ Hz, CF₃), 120.9 (d, $J = 182.1$ Hz, C), 117.7 (d, $J = 11.8$ Hz, C), 113.5 (2CH), 63.2 (d, $J = 6.7$ Hz, CH₂), 55.3 (CH₃), 16.6 (d, $J = 5.2$ Hz, CH₃). ³¹P-RMN (202 MHz, CDCl₃) δ 11.67. ¹⁹F-RMN (282 MHz, CDCl₃) δ -62.74. **EMAR** (ESI, m/z): calculado para C₂₄H₂₁F₃O₄P [M⁺ + H]: 461.1122; atopado: 461.1124.

1-Óxido de 1-etoxi-3-(4-metoxifenil)-4-(4-nitrofenil)-1H-benzo[c][1,2]oxafosfinina (5ai)

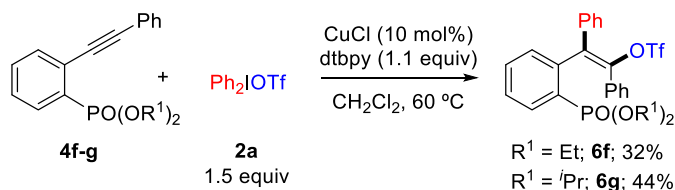


Aceite amarelo obtido cun 87% de rendemento trala súa purificación por cromatografía en columna (SiO₂, AcOEt:*n*-hexano 1:1).

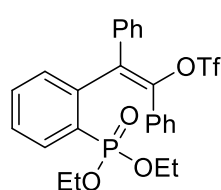
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.27 – 8.17 (m, 2H), 8.03 – 7.89 (m, 1H), 7.53 – 7.37 (m, 4H), 7.17 – 7.07 (m, 2H), 6.82 (ddd, $J = 7.6, 6.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.74 – 6.65 (m, 2H), 4.35 – 4.20 (m, 2H), 3.74 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ¹³C-RMN, **DEPT** (126 MHz, CDCl₃) δ 160.53 (C), 149.2 (d, $J = 10.8$ Hz, C), 147.7 (C), 144.31 (C), 139.5 (d, $J = 7.0$ Hz, C), 133.3 (d, $J = 29.5$ Hz, CH), 130.8 (CH), 130.1 (d, $J = 8.9$ Hz, CH), 128.3 (d, $J = 15.8$ Hz, CH), 126.41 (d, $J = 5.7$ Hz, C), 124.5 (CH), 123.3 (CH), 121.2 (d, $J = 182.5$ Hz, C), 117.5 (d, $J = 12.0$ Hz, C), 113.9 (2CH), 63.6 (d, $J = 6.8$ Hz

CH₂), 55.6 (CH₃), 16.9 (d, J = 5.6 Hz, CH₃). ³¹P-RMN (202 MHz, CDCl₃) δ 11.49. **EMAR** (ESI, m/z): calculado para C₂₃H₂₁NO₆ P [M⁺+H]: 438.1104; atopado: 438.1101.

4.1.4.3 Formación dos triflatos de vinilo **6**



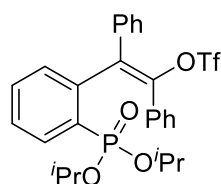
Trifluorometanosulfonato de (*E*)-2-(2-(dietoxifosforil)fenil)-1,2-difenilvinilo (**6f**)



Aceite laranxa obtido nun 32% trala súa purificación por cromatografía en columna (SiO₂, acetona:*n*-hexano 2:8).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 – 7.80 (m, 1H), 7.55 (ddd, J = 7.2, 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 7.45 – 7.31 (m, 4H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 2H), 7.03 (dt, J = 4.6, 2.8 Hz, 3H), 4.21 – 4.03 (m, 2H), 1.30 – 1.23 (m, 4H). ¹³C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl₃) δ 141.1 (d, J = 4.8 Hz, C), 138.0 (C), 137.3 (d, J = 5.7 Hz, C), 135.1 (d, J = 8.5 Hz, C), 134.2 (d, J = 13.8 Hz, CH), 131.7 (d, J = 3.1 Hz, CH), 129.9 (2 CH), 129.2 (2 CH), 128.3 (CH), 128.0 (d, J = 13.8 Hz), 119.5, 116.3, 62.3 (dd, J = 8.2, 5.6 Hz), 16.2 (dd, J = 9.5, 6.1 Hz). ³¹P-RMN (162 MHz, CDCl₃) δ 13.25. ¹⁹F-RMN (282 MHz, CDCl₃) δ -75.21.

Trifluorometanosulfonato de (*E*)-2-(2-(diisopropoxifosforil)fenil)-1,2-difenilvinilo (**6g**)

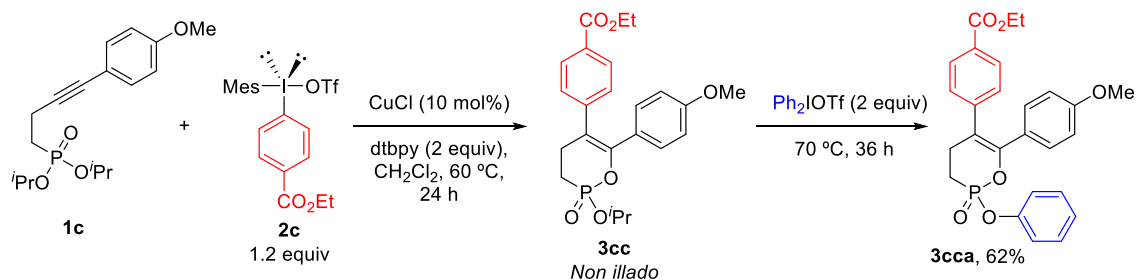


Aceite laranxa-marrón obtido nun 44% de rendemento trala súa purificación por cromatografía en columna (SiO₂, acetona:*n*-hexano 2:8).

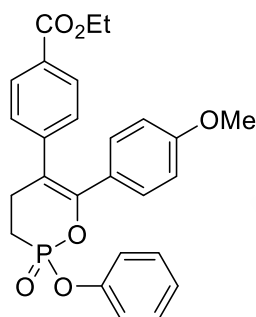
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.90 – 7.80 (m, 1H), 7.64 – 7.61 (m, 2H), 7.61 – 7.56 (m, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 4H), 7.38 – 7.33 (m, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 2H), 7.15 – 7.08 (m, 3H), 4.89 – 4.80 (m, J = 8.5, 5.7, 4.3 Hz, 1H), 4.74 – 4.65 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.37 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 6.2 Hz, 3H). ¹³C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl₃) δ 141.6 (d, J = 4.5 Hz, CO), 137.7 (C), 137.7 (C), 137.4 (C), 135.3 (d, J = 9.2 Hz, C), 134.0 (d, J = 13.4 Hz, CH), 133.7 (d, J = 7.9 Hz, CH), 131.6 (d, J = 2.7 Hz, CH), 131.0 (d, J = 187.4 Hz, CP), 130.2 (CH), 129.8 (d, J = 2.2 Hz, CH), 129.6 (CH), 129.4 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 127.7 (CH), 118.0 (q, J = 320.5 Hz, CF₃), 71.5 (d, J = 5.7 Hz, CH), 71.3 (d, J = 6.0 Hz, CH), 24.2 (d, J = 4.4 Hz, CH₃), 24.0 (d, J = 4.0 Hz, CH₃),

23.8 (d, $J = 4.8$ Hz, CH₃), 23.7 (d, $J = 4.4$ Hz, CH₃). ³¹P-RMN (162 MHz, CDCl₃) δ 14.73. ¹⁹F-RMN (282 MHz, CDCl₃) δ -75.15.

4.1.5 Diarilación asimétrica do (4-(4-metoxifenil)but-3-in-1-il)fosfonato de diisopropilo (1c)



4-(6-(4-Metoxifenil)-2-oxo-2-fenoxi-3,4-dihidro-1,2-oxafosfinin-5-il)benzoato de etilo (3cca)

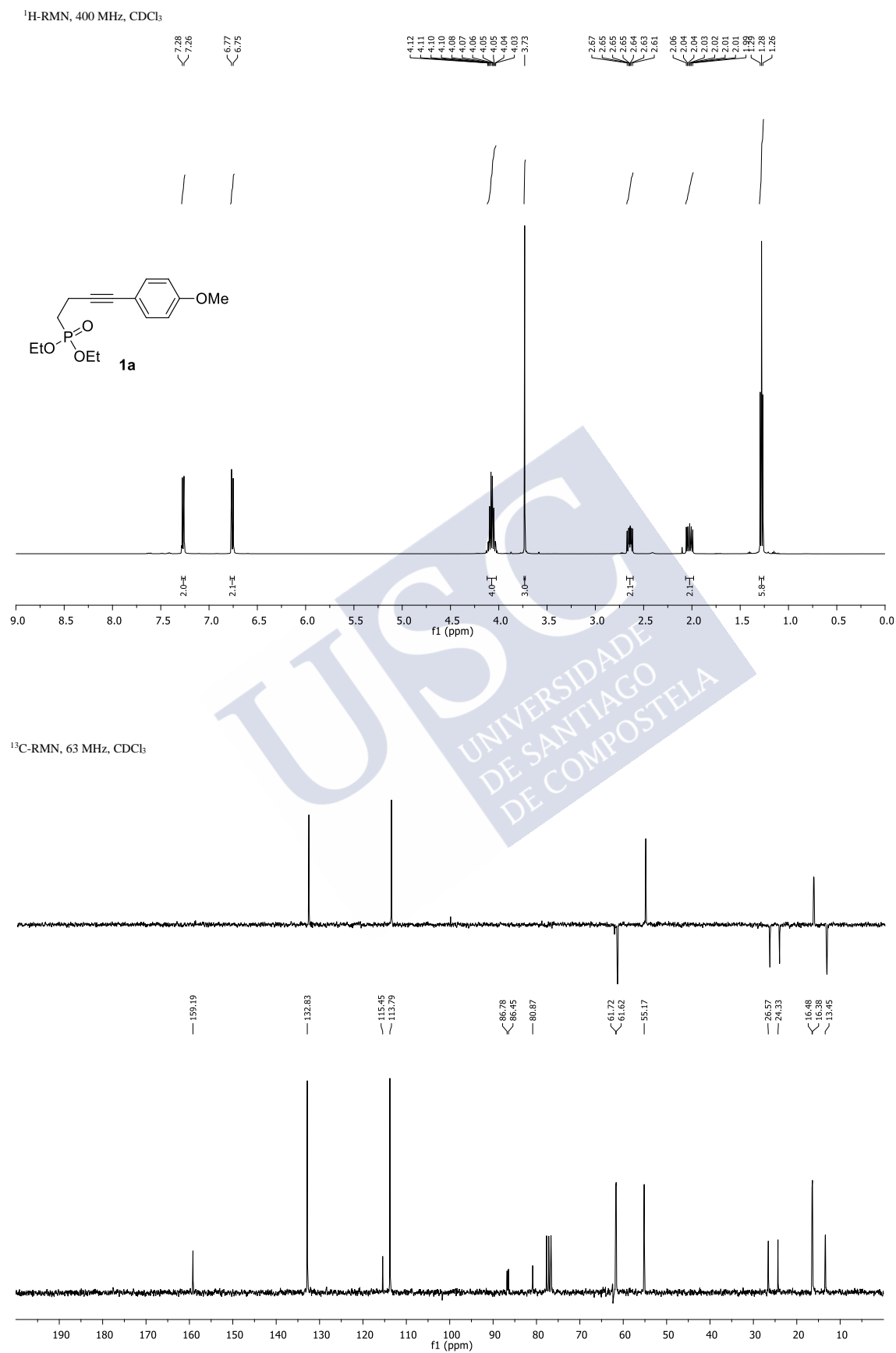


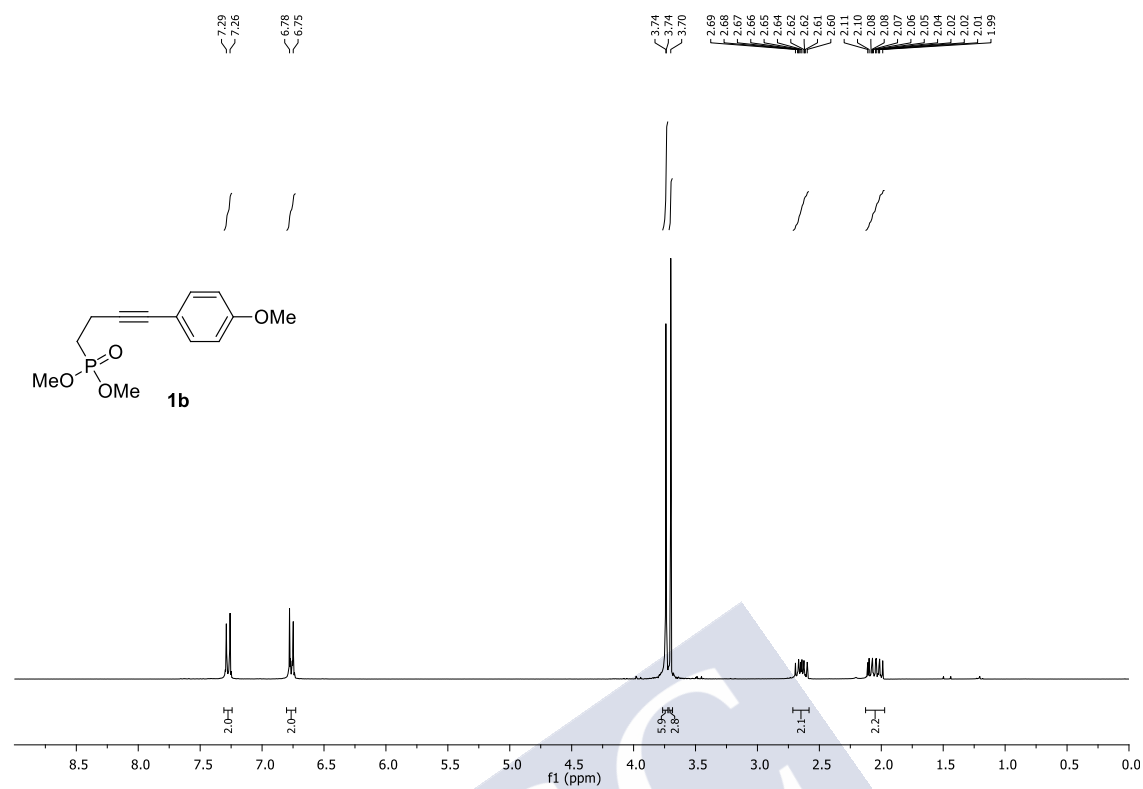
Nun tubo selado, seco e equipado cunha barra magnética, introducíronse CuCl (0.02 mmol, 0.10 equiv) e trifluorometanosulfonato de (4-(etoxicarbonil)fenil)(mesitil)iodonio **2c** (0.24 mmol, 1.2 equiv). A continuación engadíronse unha disolución de (4-(4-metoxifenil)but-3-in-1-il)fosfonato de diisopropilo **1c** (0.2 mmol, 1 equiv) en CH₂Cl₂ (2 mL) e 2,6-di-*terc*-butilpiridina (0.22 mmol, 2 equiv) e a mestura resultante axitouuse a 60 °C en atmosfera de argón durante 24 h. Transcorrido este tempo, engadiuse trifluorometanosulfonato de difeniliodonio **2a** (0.5 mmol, 2.5 equiv) e a mestura axitouuse a 70 °C durante 36 h adicionais. Os disolventes evaporáronse a presión reducida e o produto cru purificouse por cromatografía en columna (SiO₂, AcOEt:*n*-hexano 1:1) para obter un aceite laranxa cun 62% de rendemento.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.41 – 7.33 (m, 2H), 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.62 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.36 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.11 – 2.95 (m, 2H), 2.54 – 2.28 (m, 2H), 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ¹³C-RMN, DEPT (75 MHz, CDCl₃) δ 166.3 (CO), 159.8 (C), 150.0 (C), 147.8 (d, $J = 9.9$ Hz, C), 144.7 (C), 130.7 (2CH), 130.0 (2CH), 129.9 (2CH), 129.4 (2CH), 129.2 (C), 126.4 (C), 125.5 (CH), 120.6 (d, $J = 4.1$ Hz, 2CH), 116.0 (d, $J = 12.2$ Hz, C), 113.3 (2CH), 61.1 (CH₂), 55.3 (CH₃), 29.0 (d, $J = 9.0$ Hz, CH₂), 20.0 (d, $J = 129.1$ Hz, CH₂), 14.4

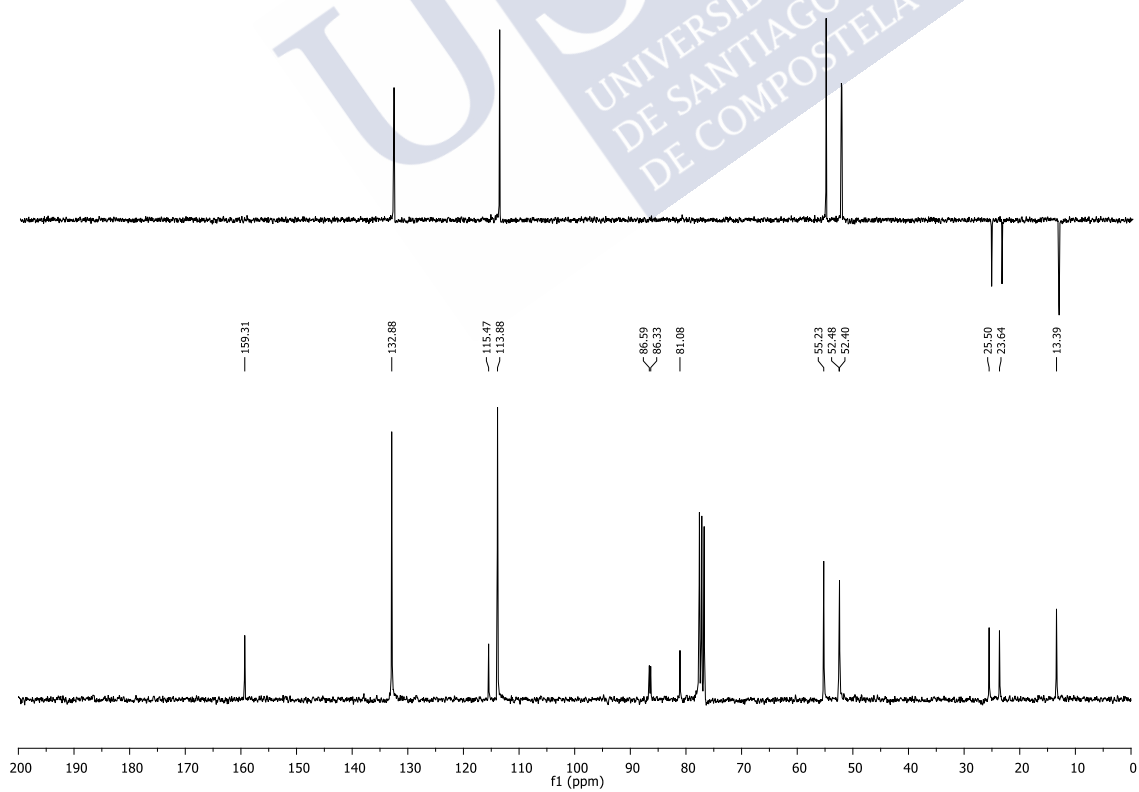
(CH₃). ³¹P-RMN (202 MHz, CDCl₃) δ 19.31. **EMAR** (ESI, *m/z*): calculado para C₂₆H₂₆O₆P [M⁺ + H]: 465.1462; atopado: 465.1457.



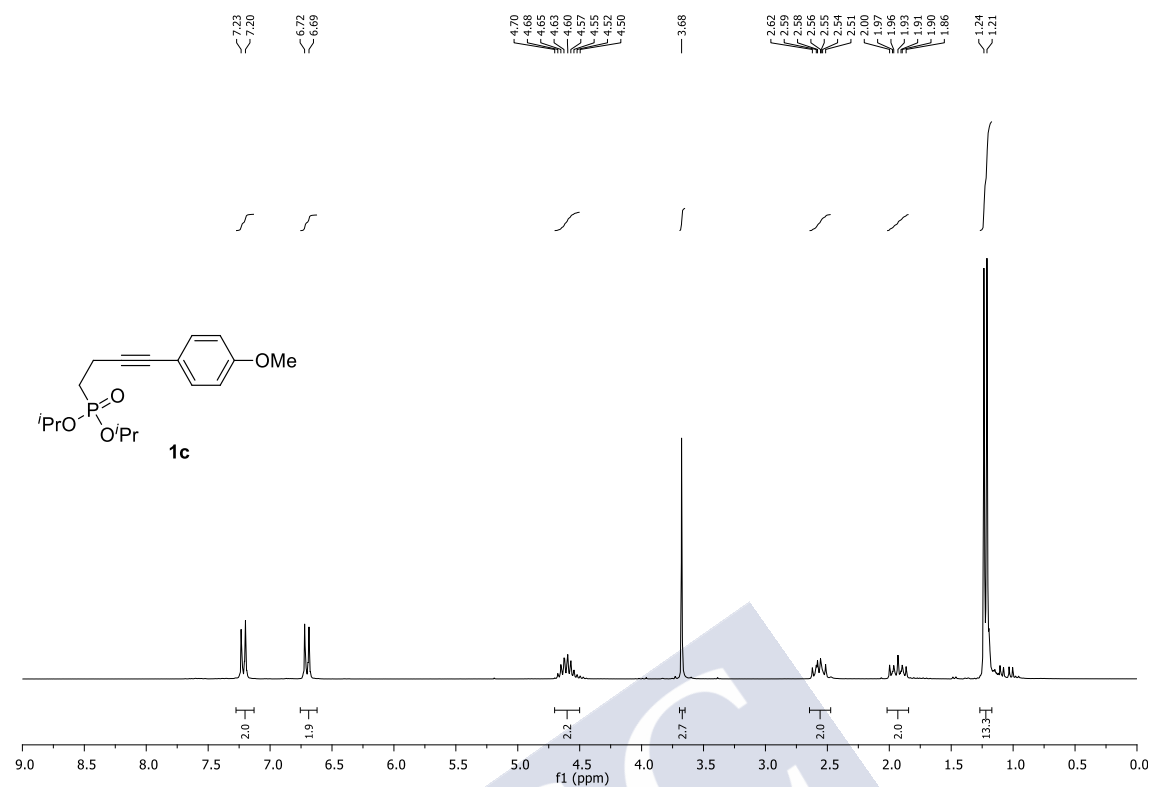
4.1.6 Espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN



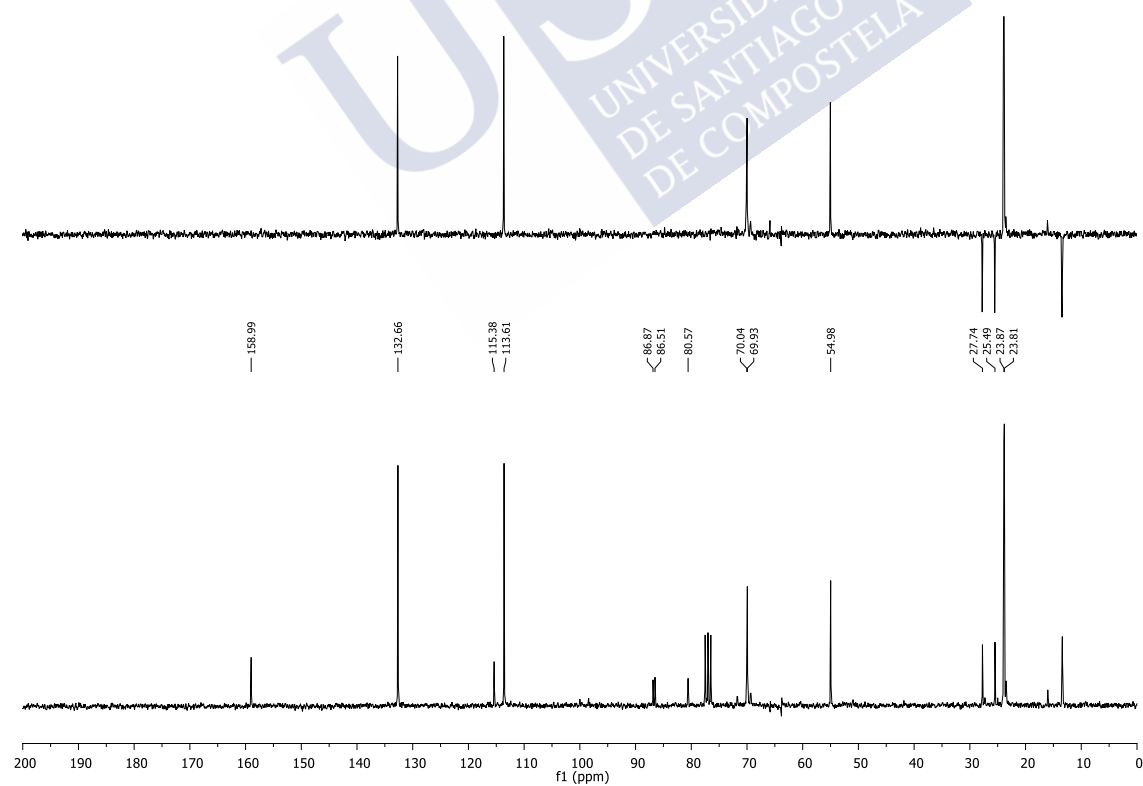
¹³C-RMN, 75 MHz, CDCl₃



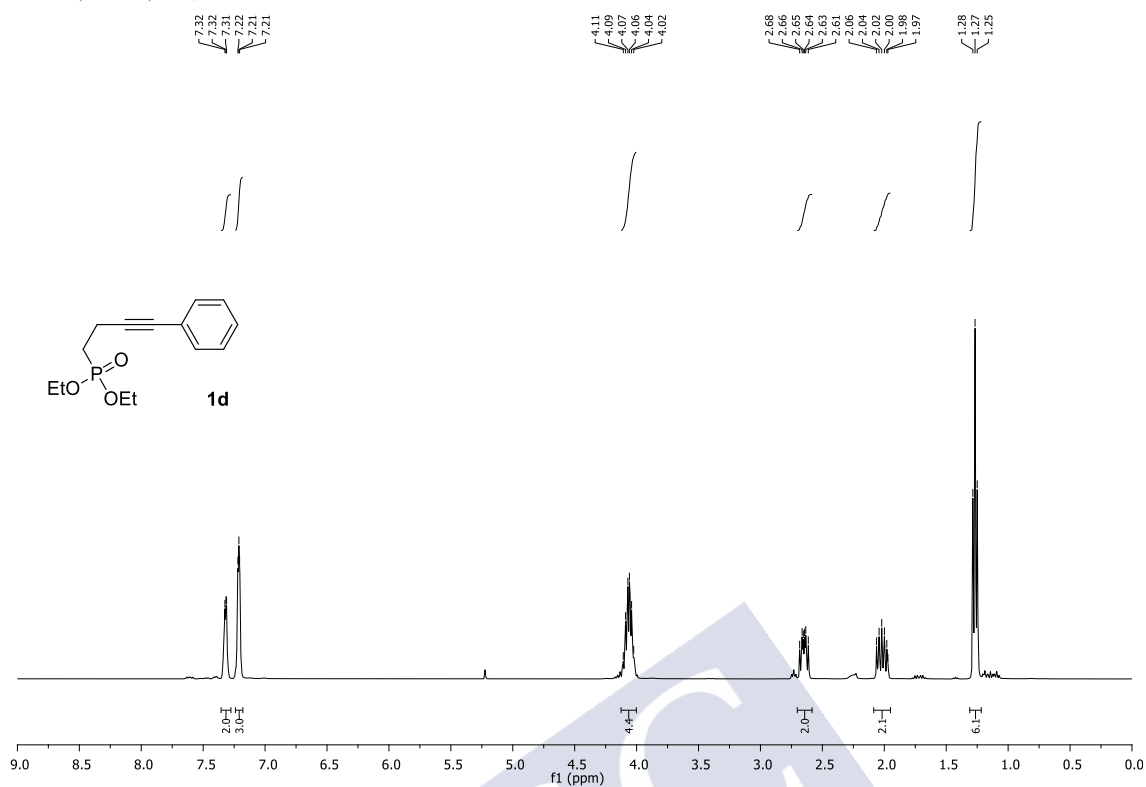
^1H -RMN, 250 MHz, CDCl_3



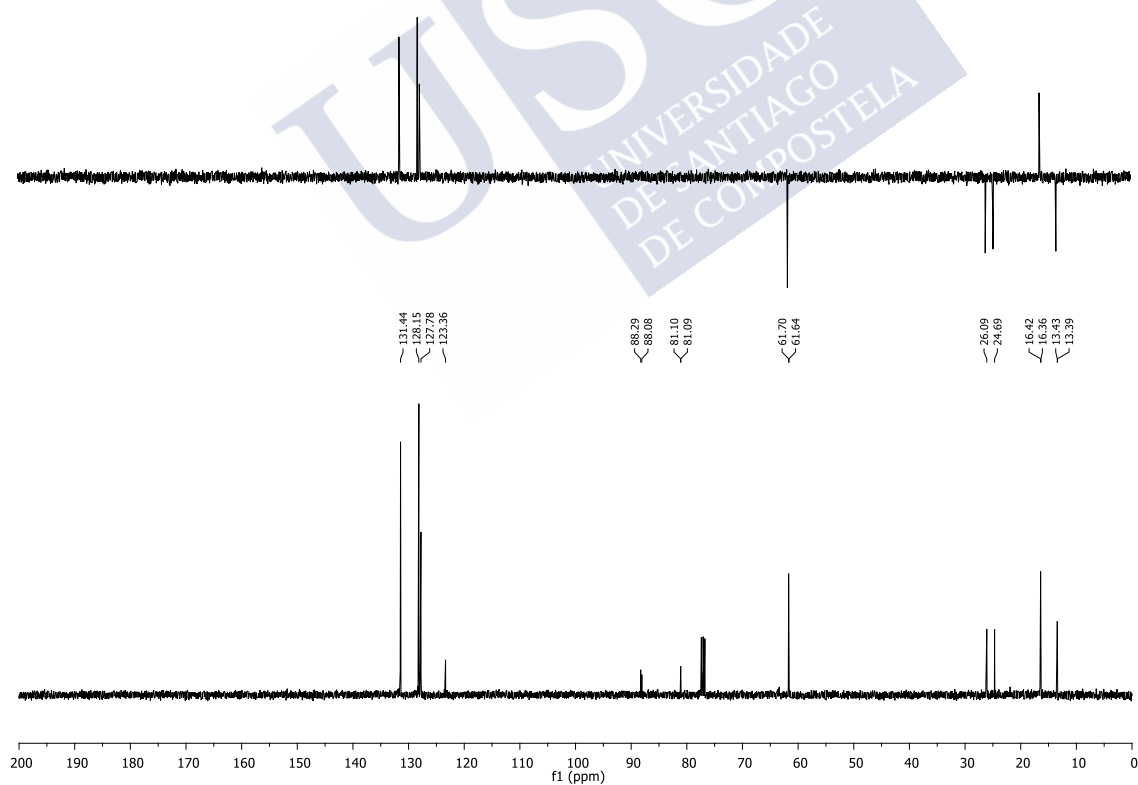
^{13}C -RMN, 63 MHz, CDCl_3



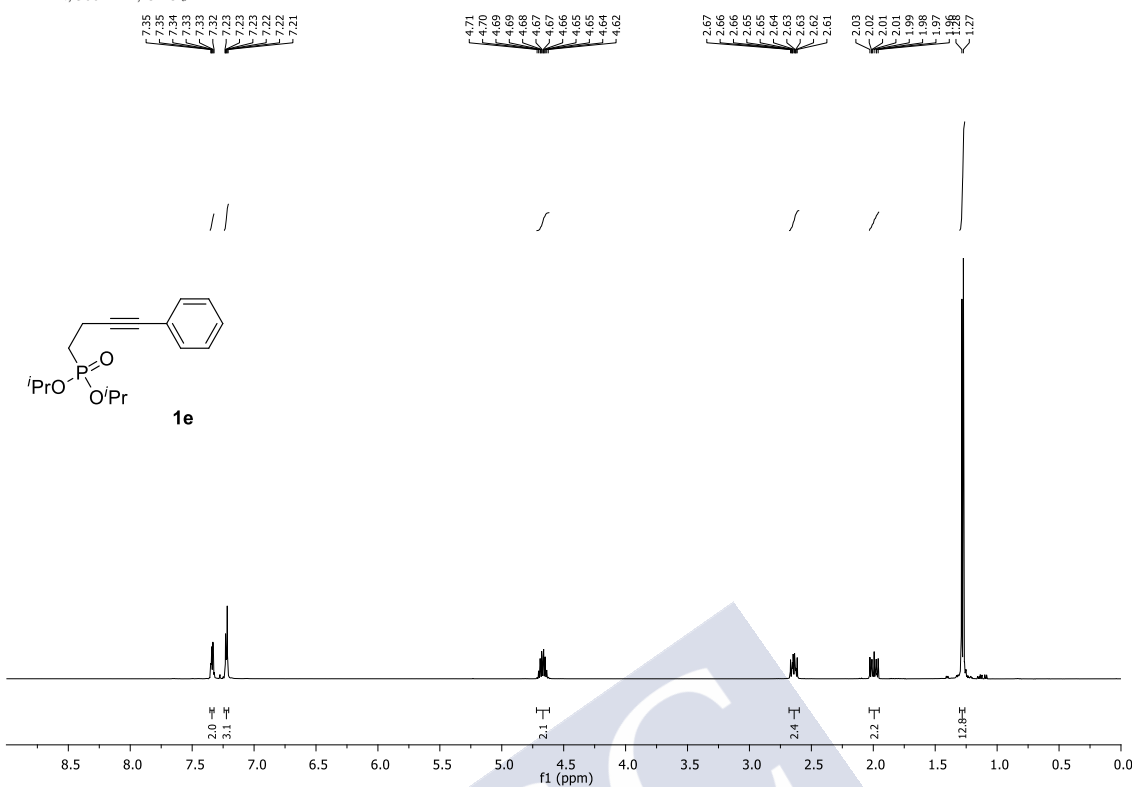
¹H-RMN, 500 MHz, CDCl₃



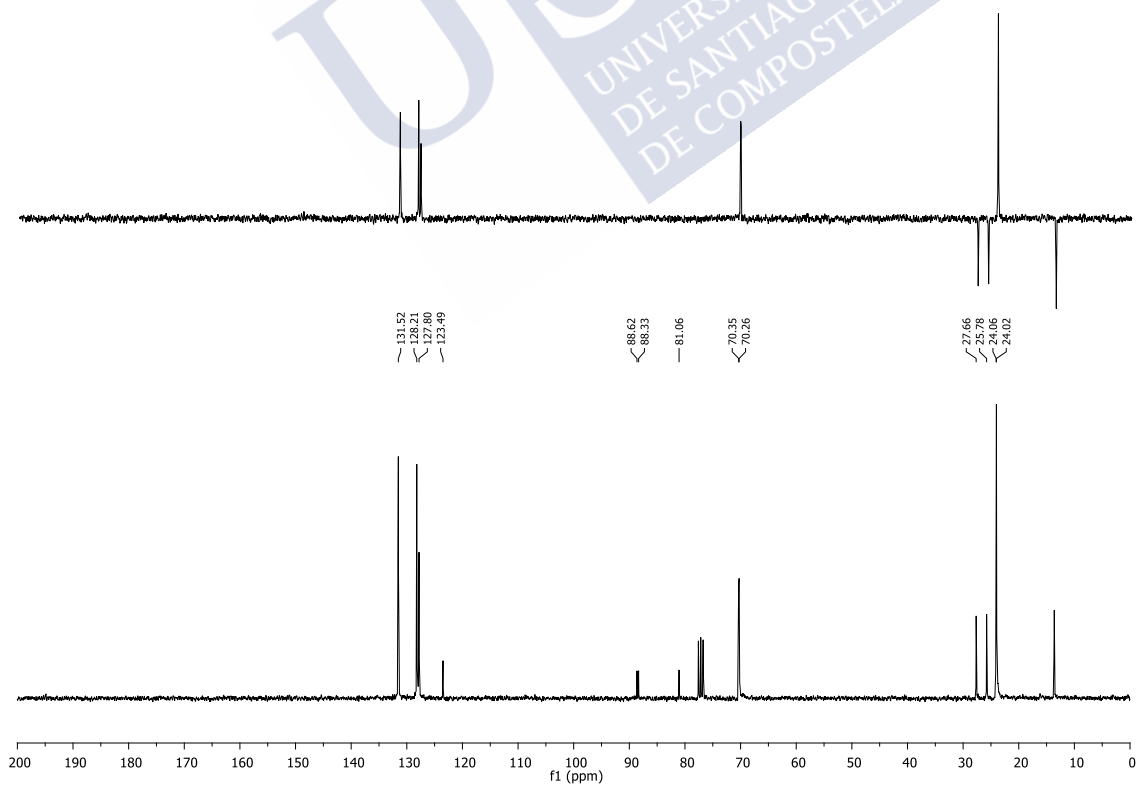
¹³C-RMN, 75 MHz, CDCl₃



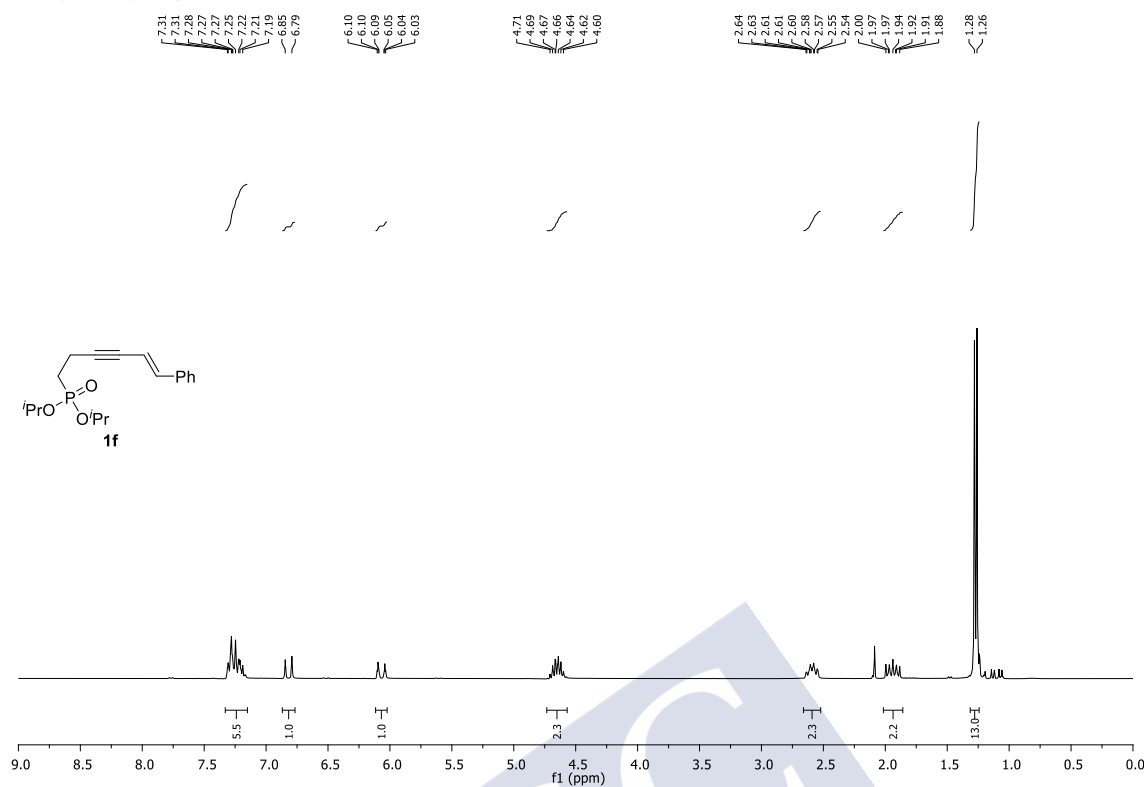
¹H-RMN, 300 MHz, CDCl₃



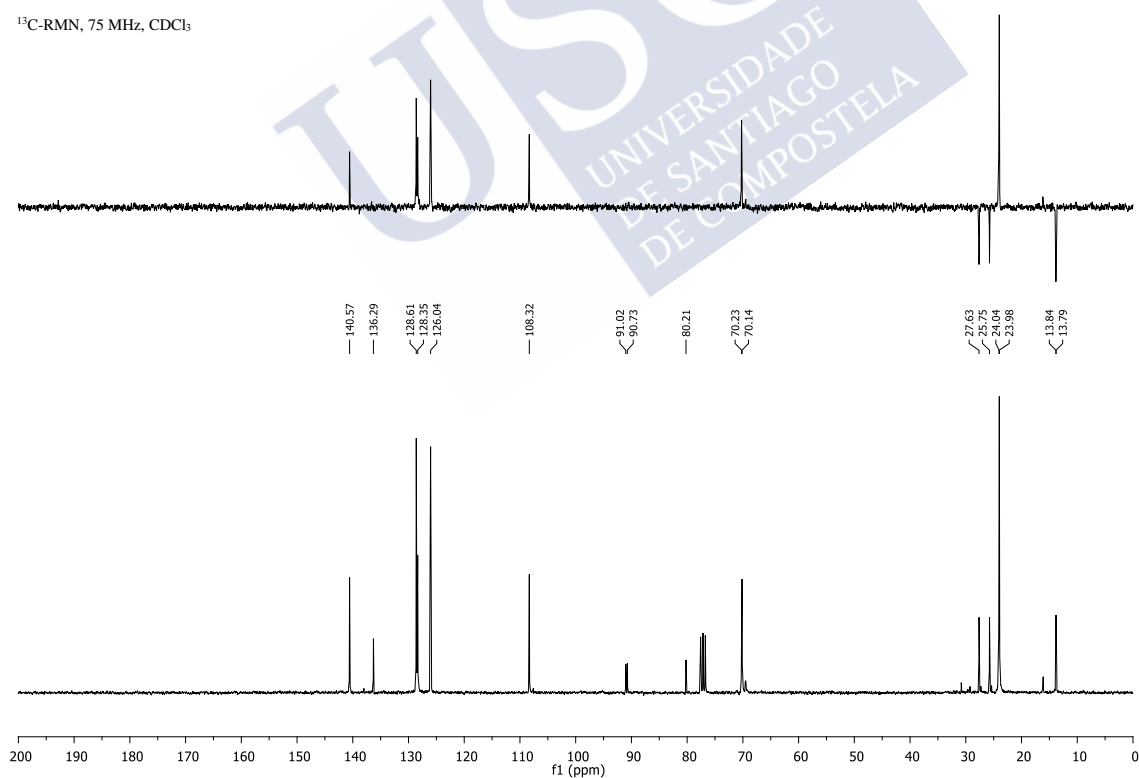
¹³C-RMN, 75 MHz, CDCl₃



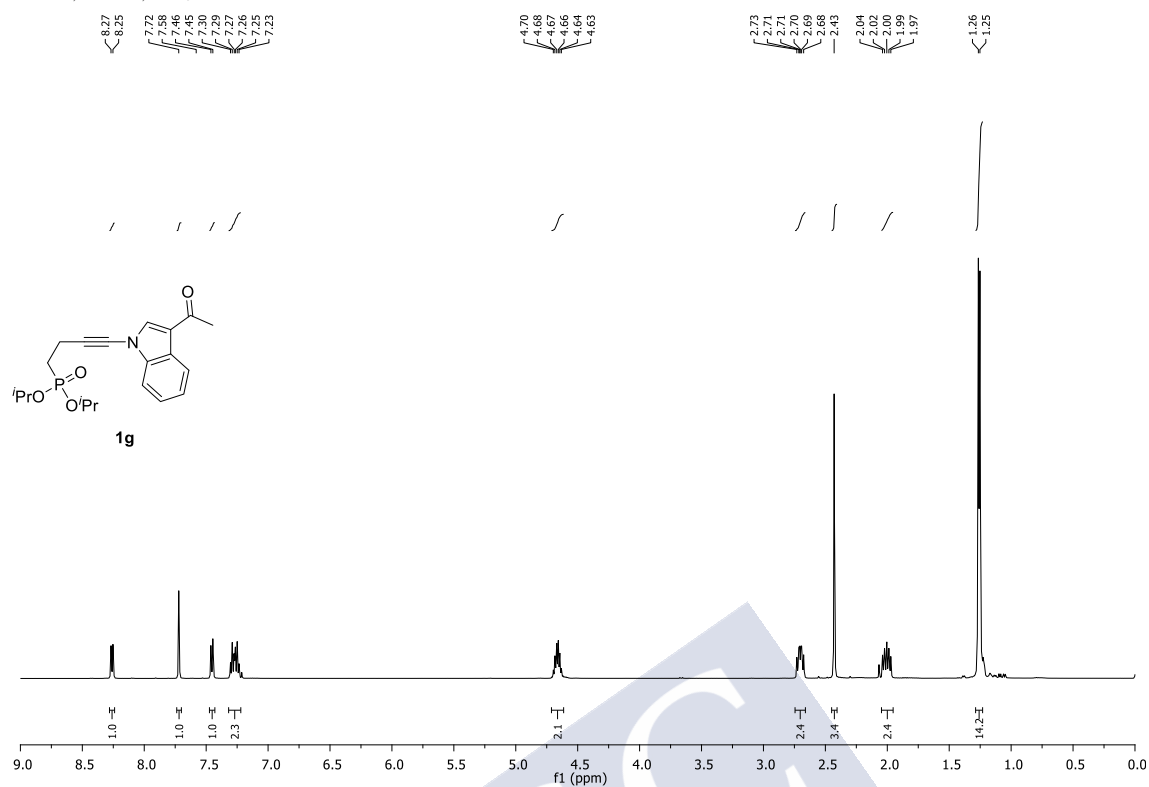
^1H -RMN, 300 MHz, CDCl_3



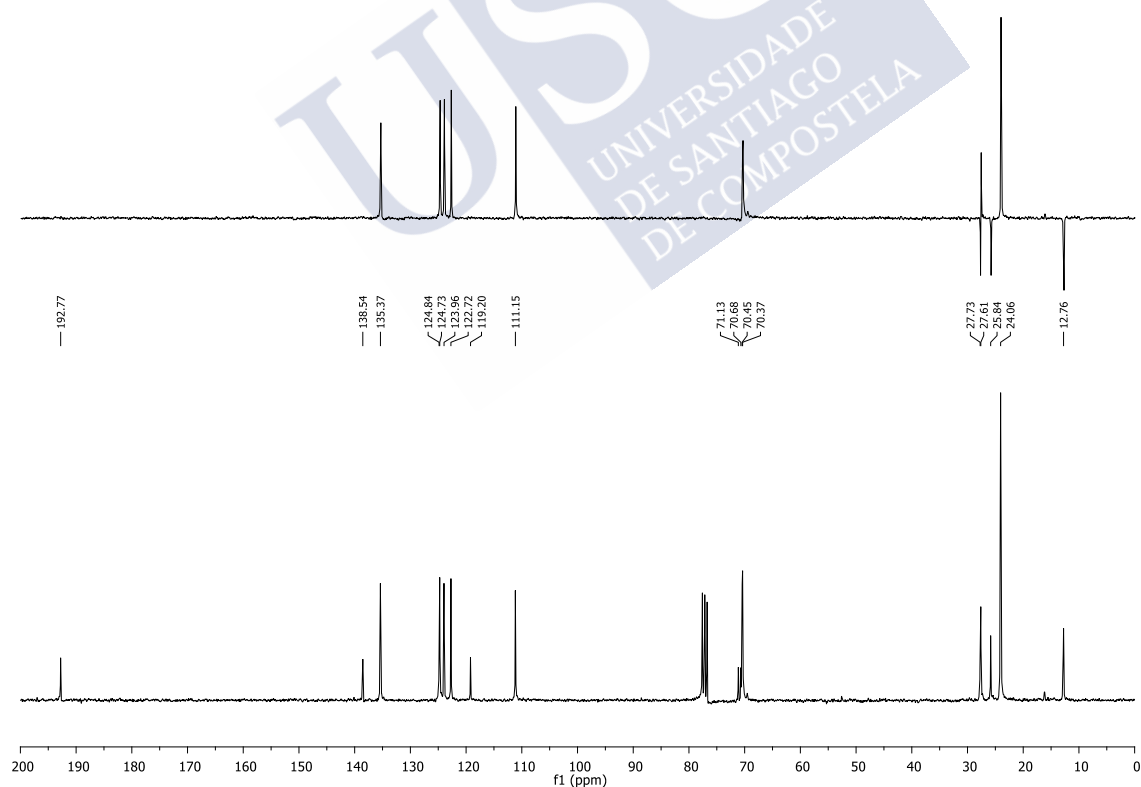
^{13}C -RMN, 75 MHz, CDCl_3



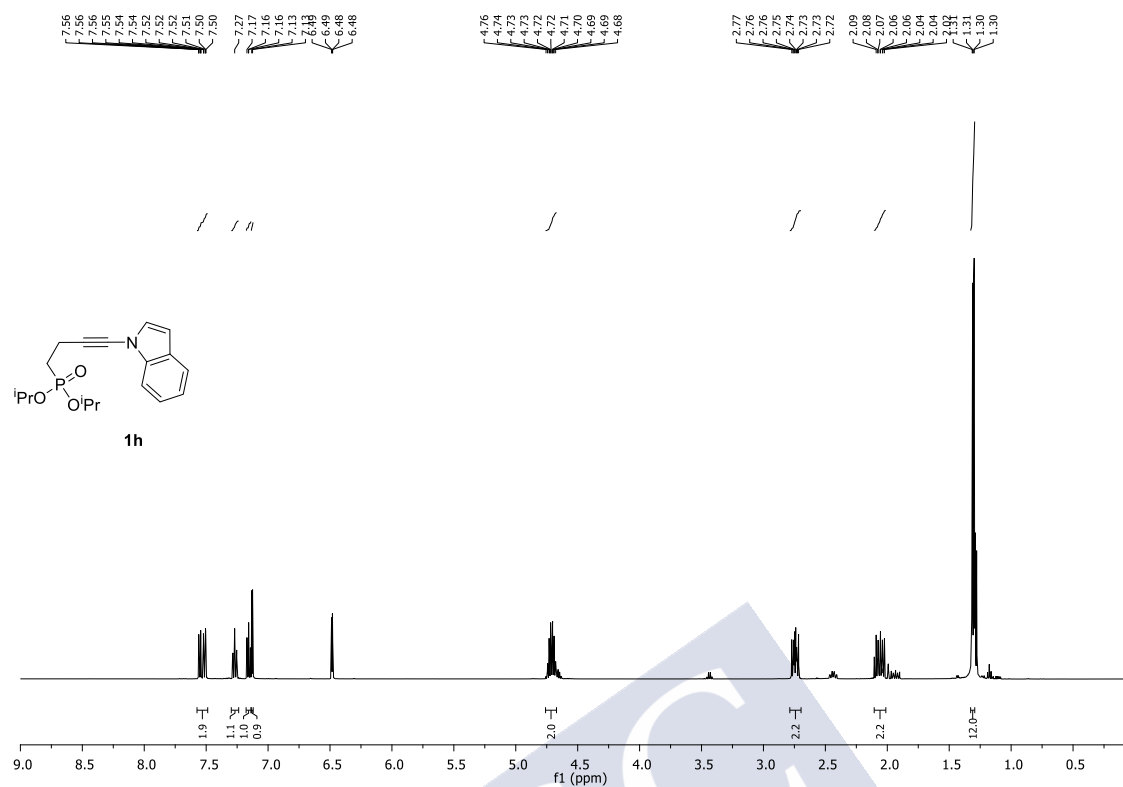
^1H -RMN, 300 MHz, CDCl_3



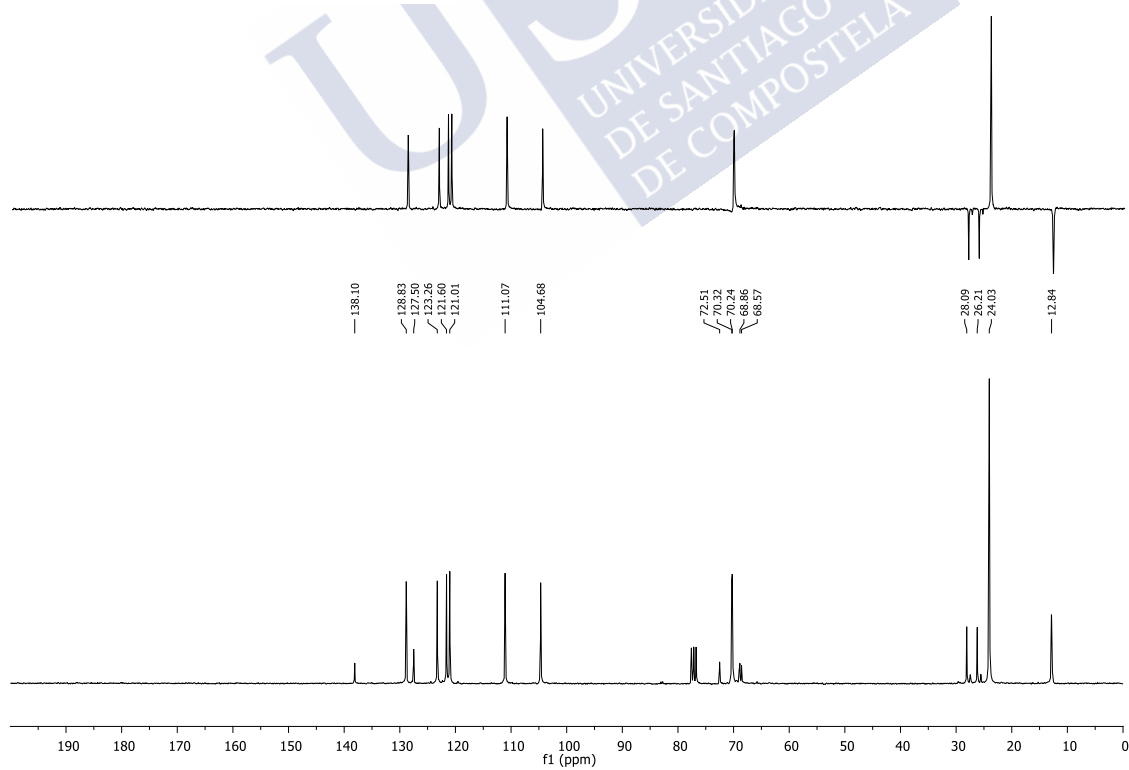
^{13}C -RMN, 75 MHz, CDCl_3



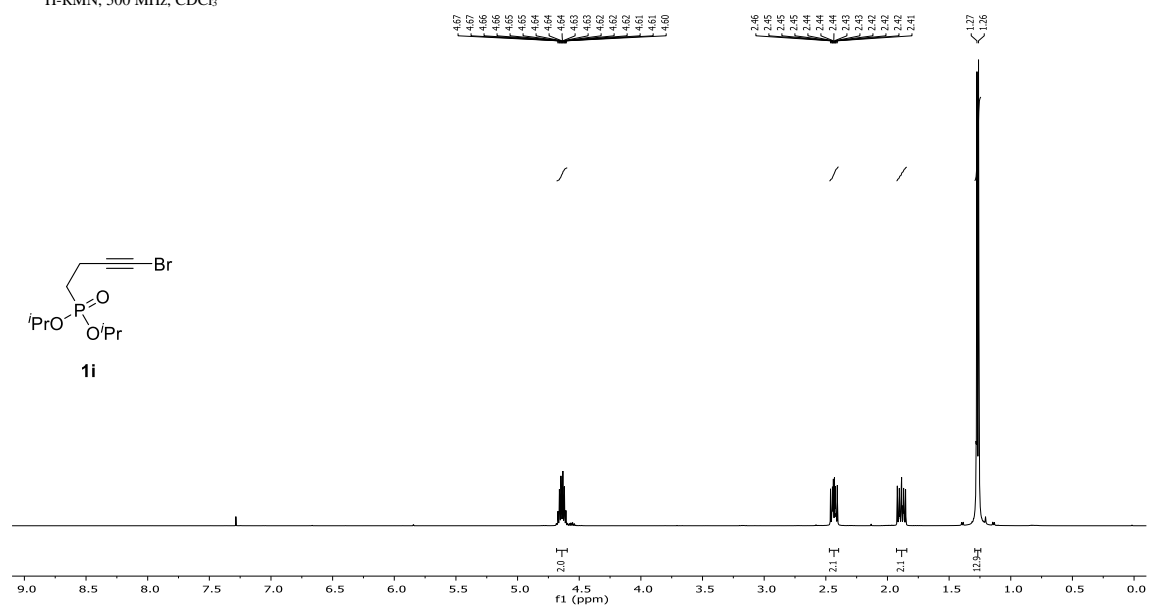
^1H -RMN, 300 MHz, CDCl_3



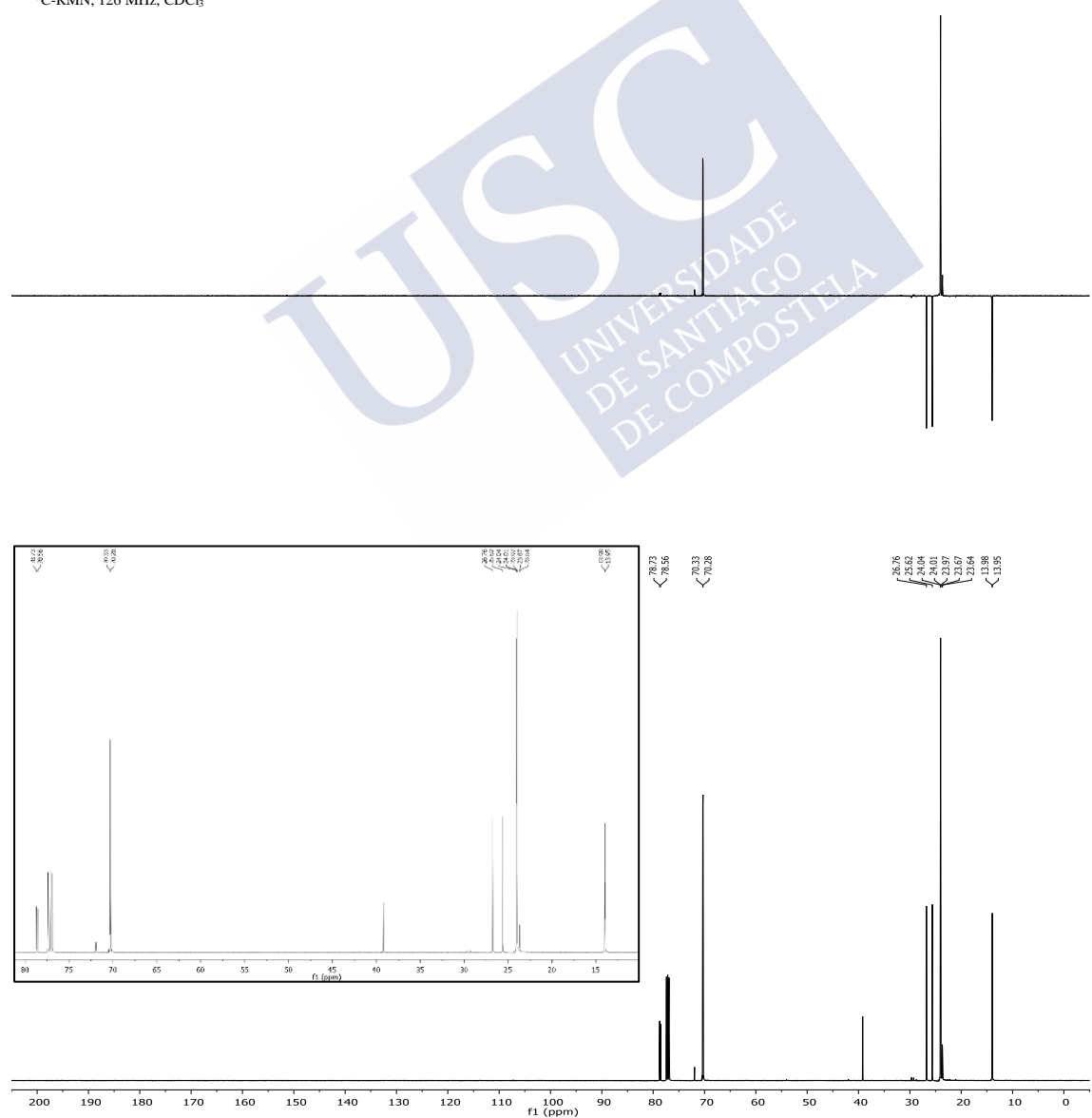
^{13}C -RMN, 75 MHz, CDCl_3



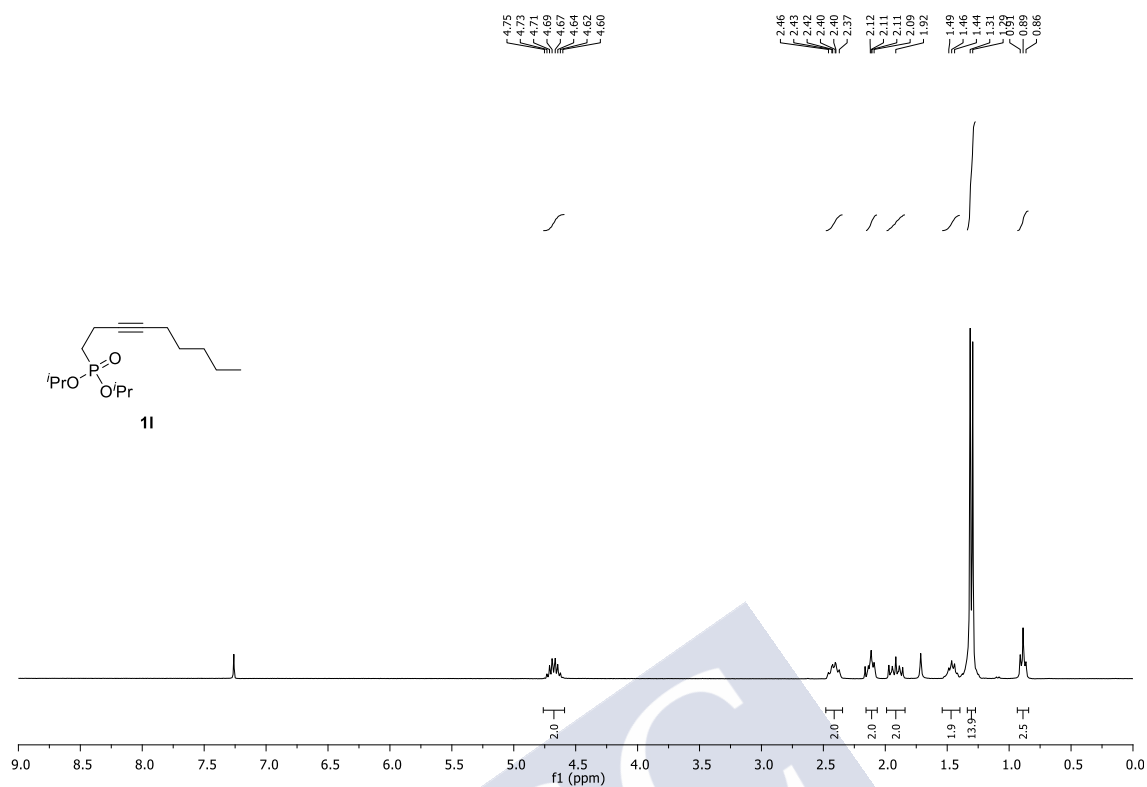
^1H -RMN, 500 MHz, CDCl_3



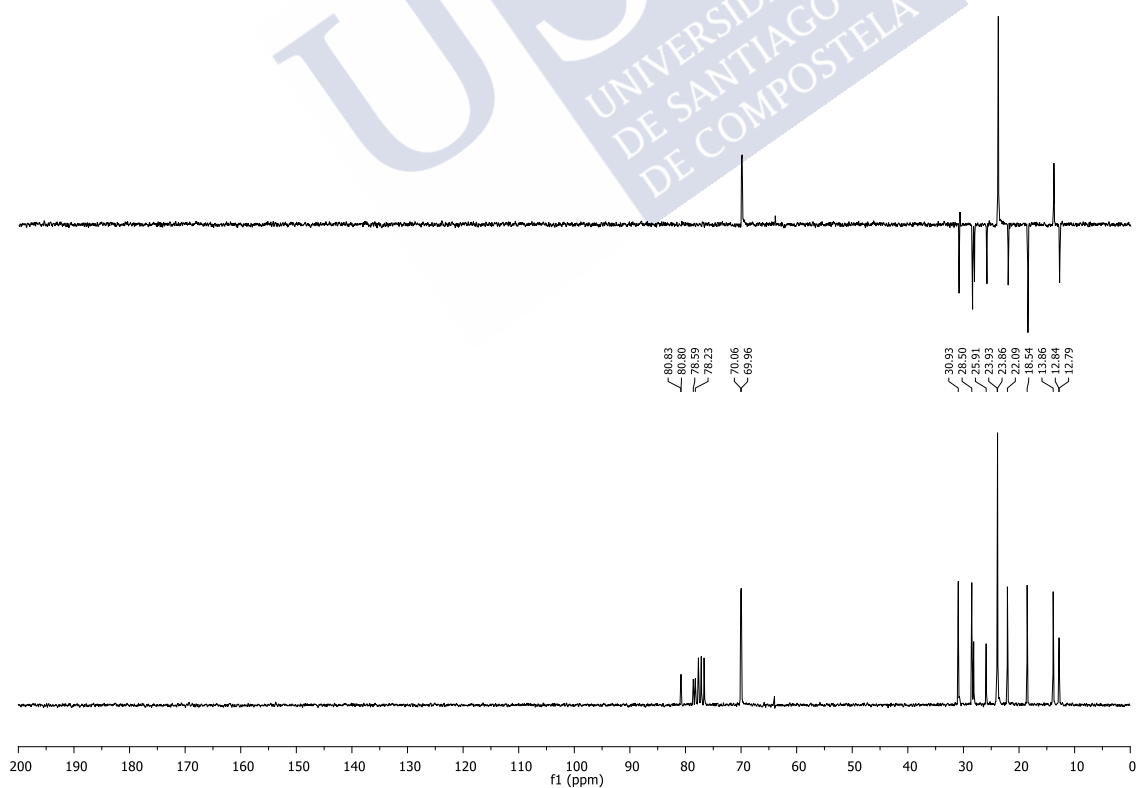
^{13}C -RMN, 126 MHz, CDCl_3

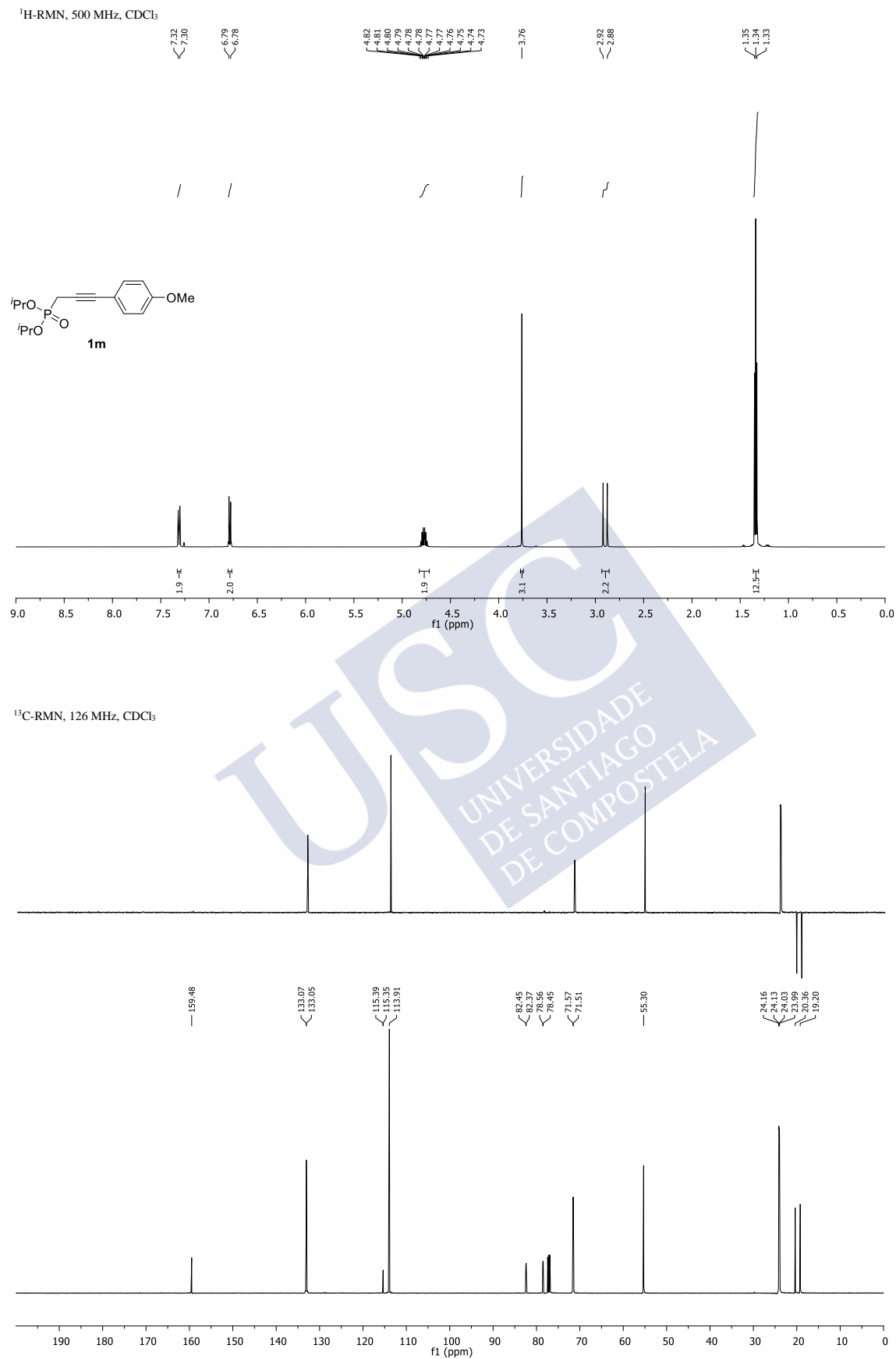


^1H -RMN, 300 MHz, CDCl_3

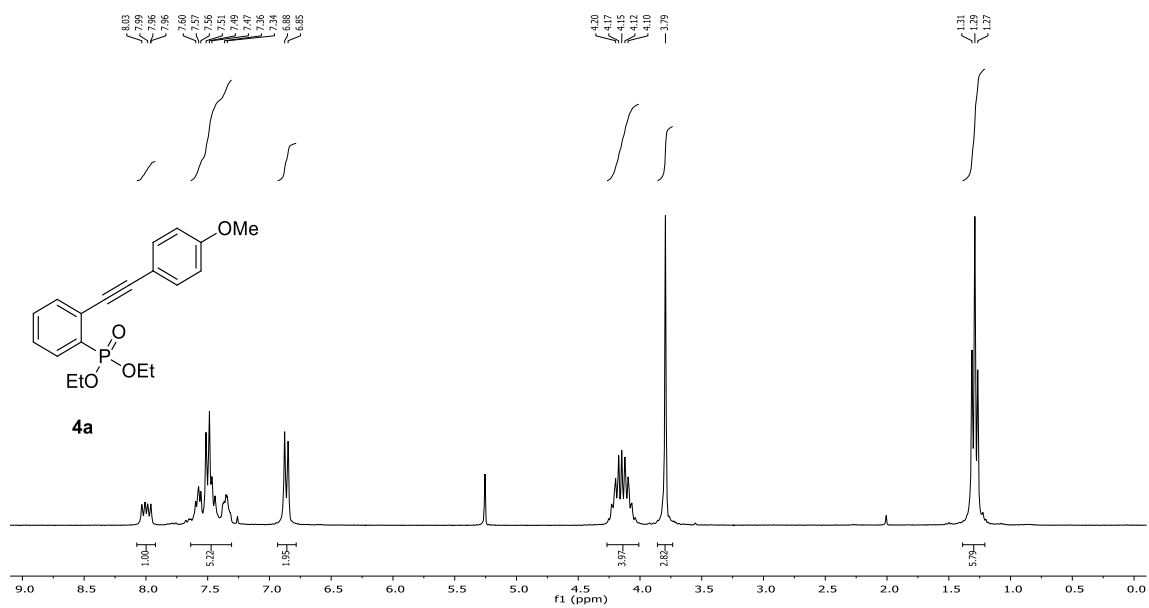


^{13}C -RMN, 63 MHz, CDCl_3

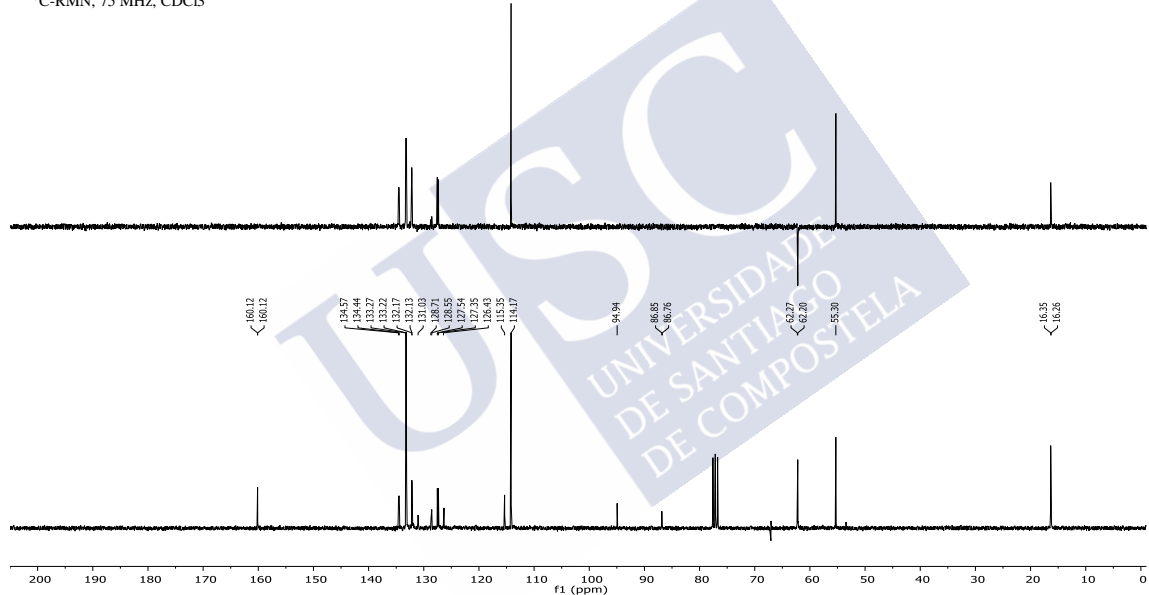




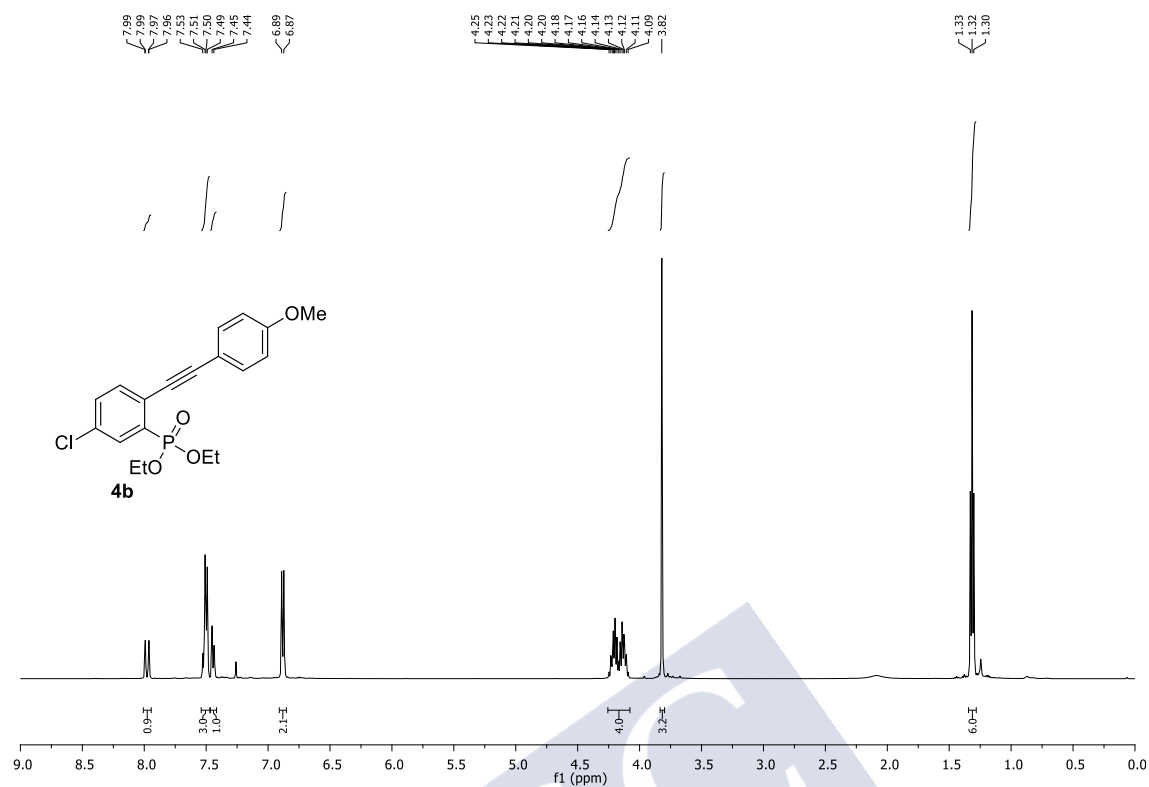
¹H-RMN, 500 MHz, CDCl₃



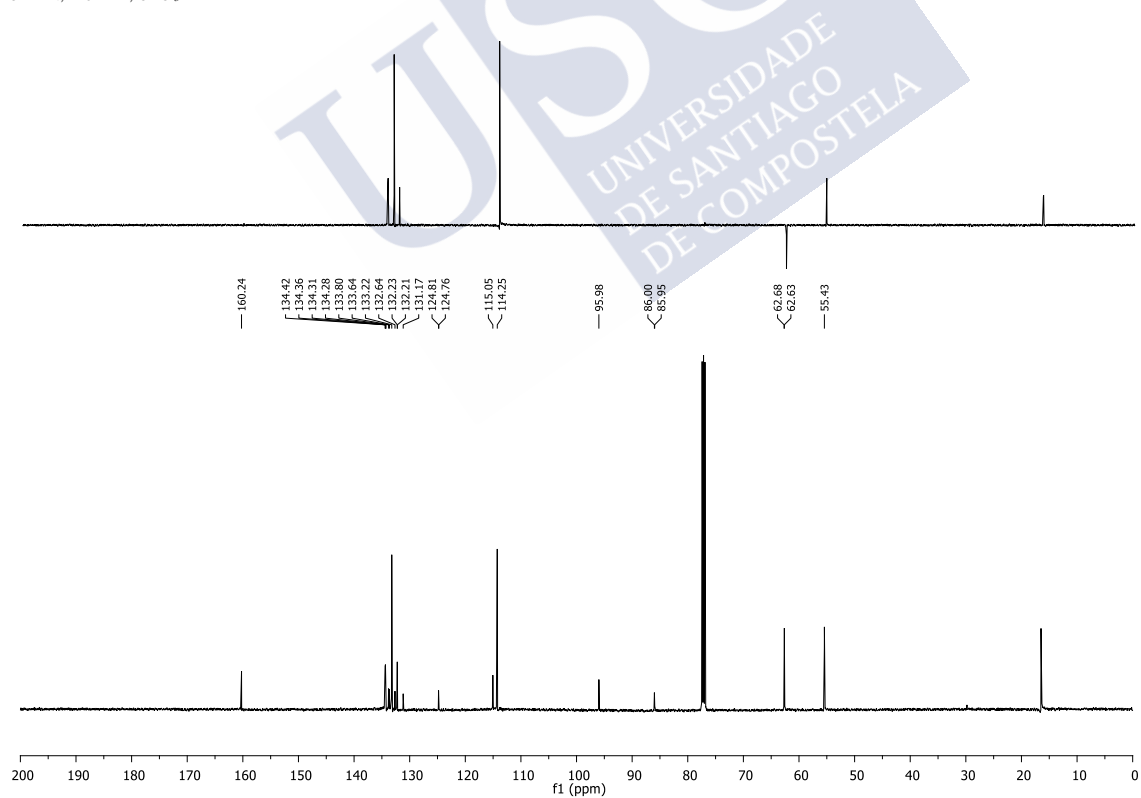
¹³C-RMN, 75 MHz, CDCl₃

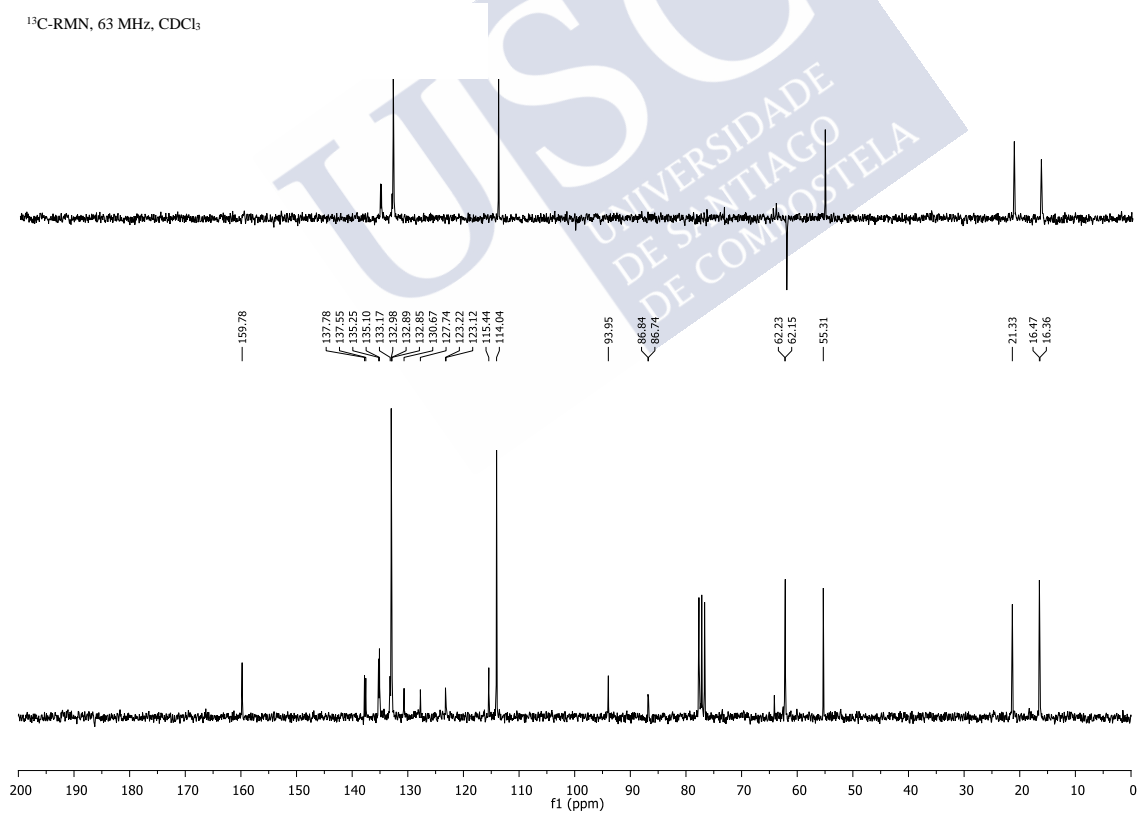
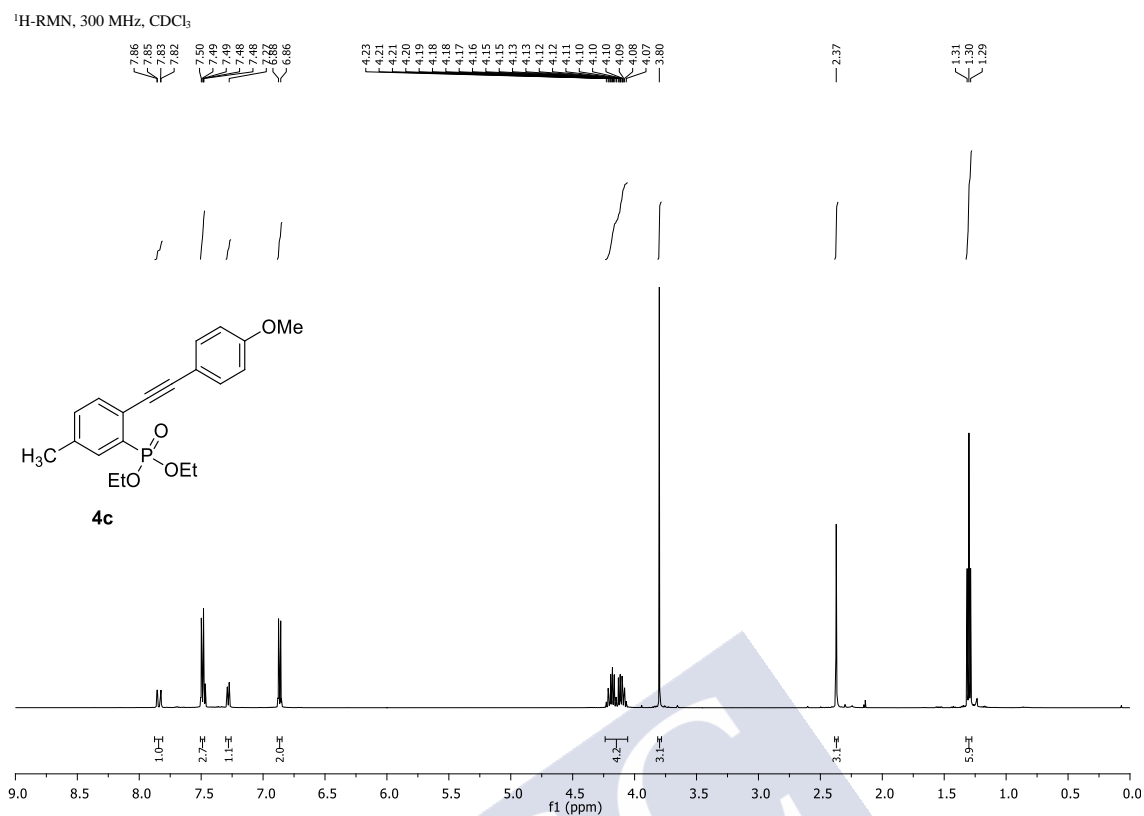


¹H-RMN, 500 MHz, CDCl₃

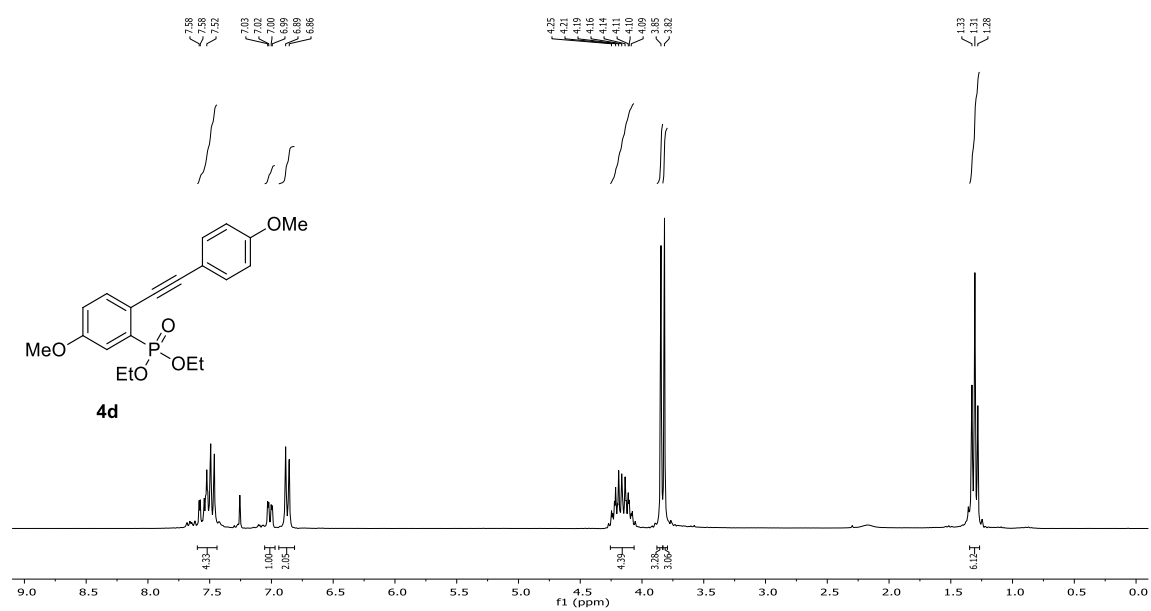


¹³C-RMN, 126 MHz, CDCl₃

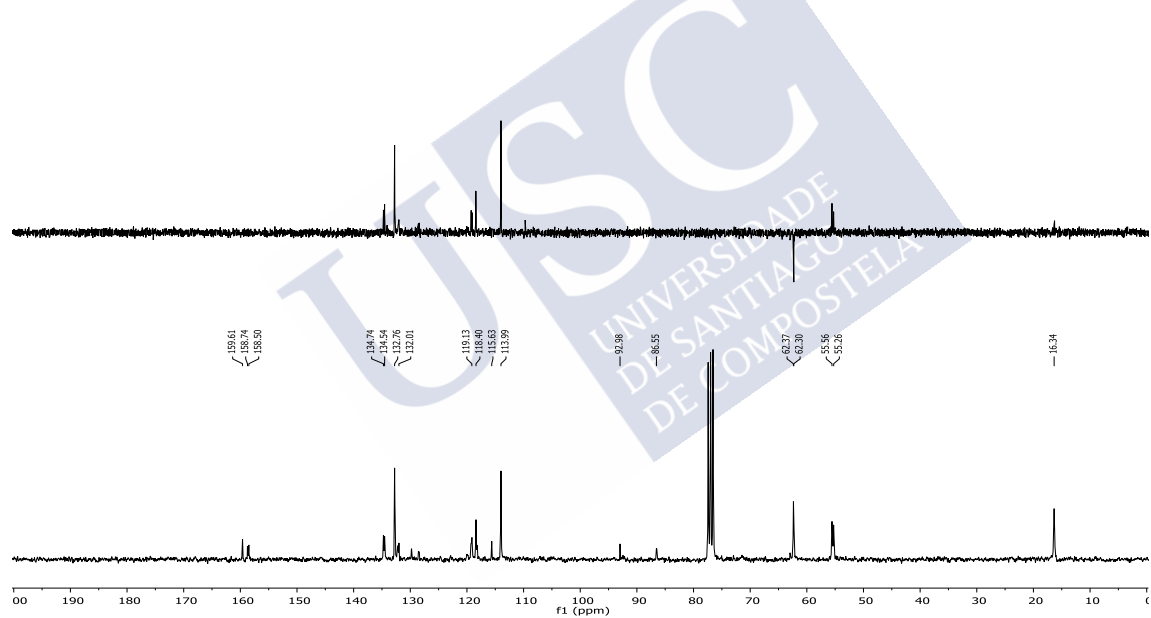




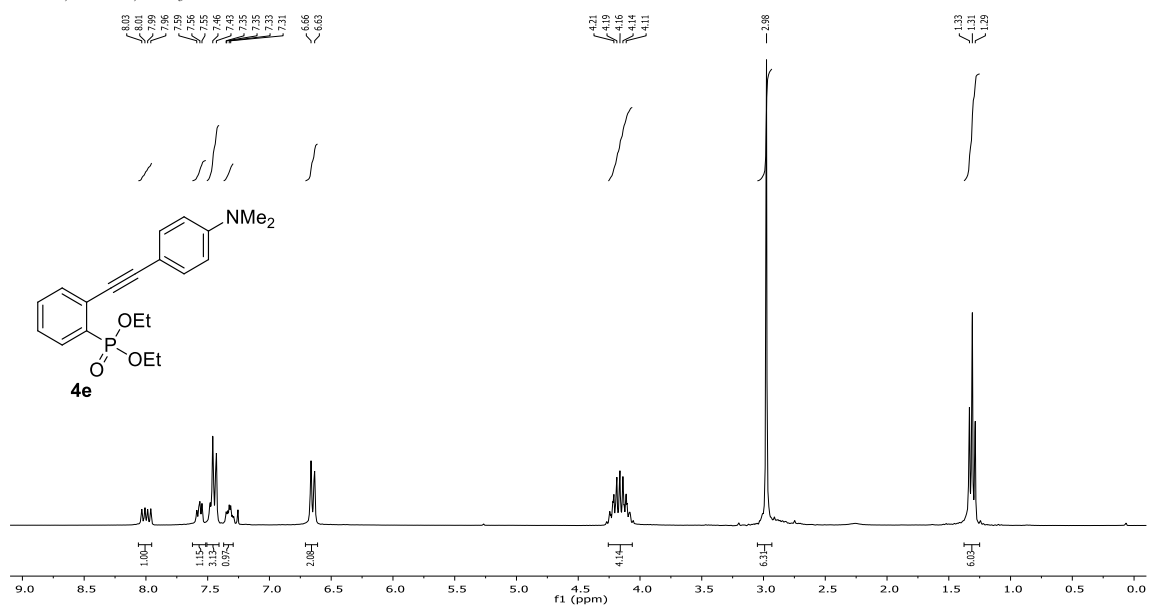
^1H -RMN, 300 MHz, CDCl_3



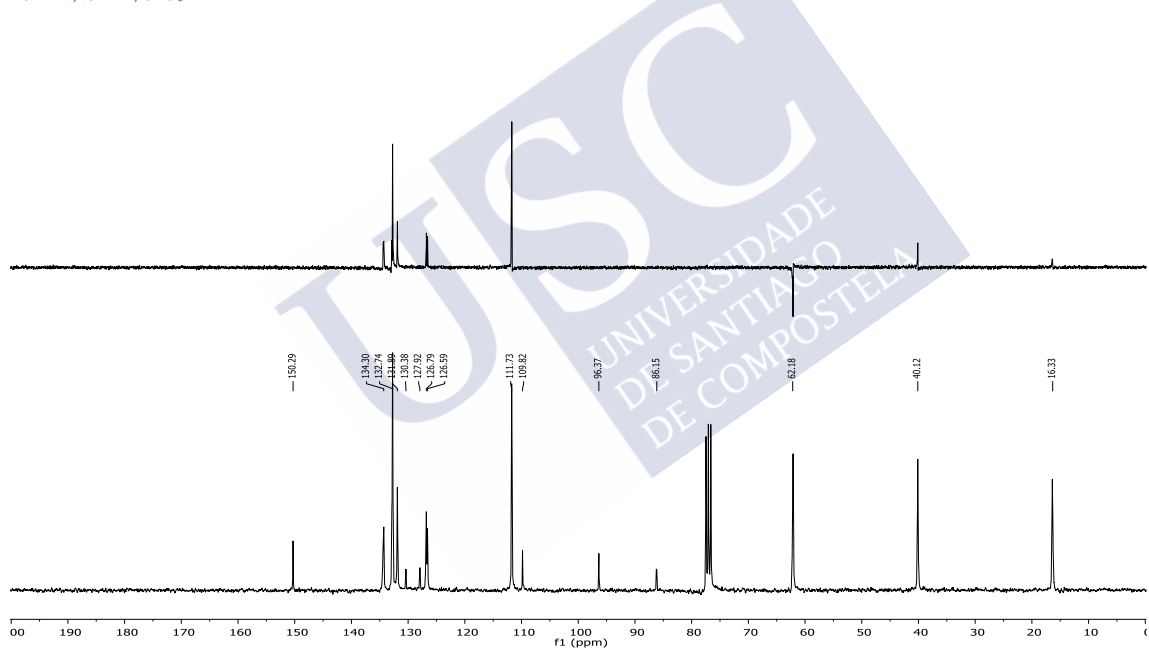
^{13}C -RMN, 75 MHz, CDCl_3

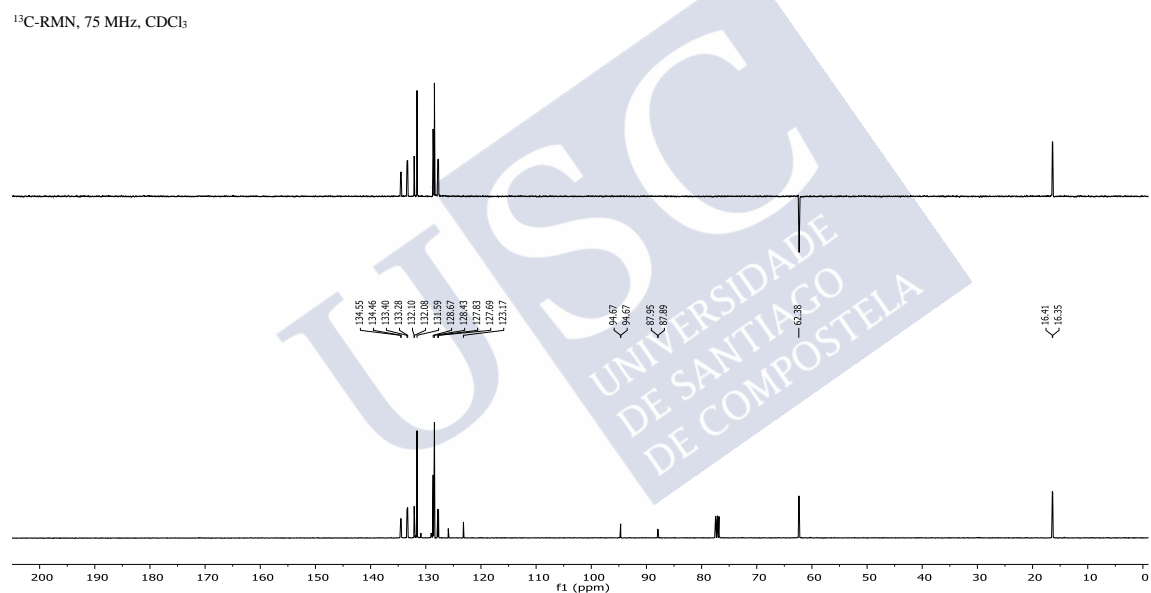
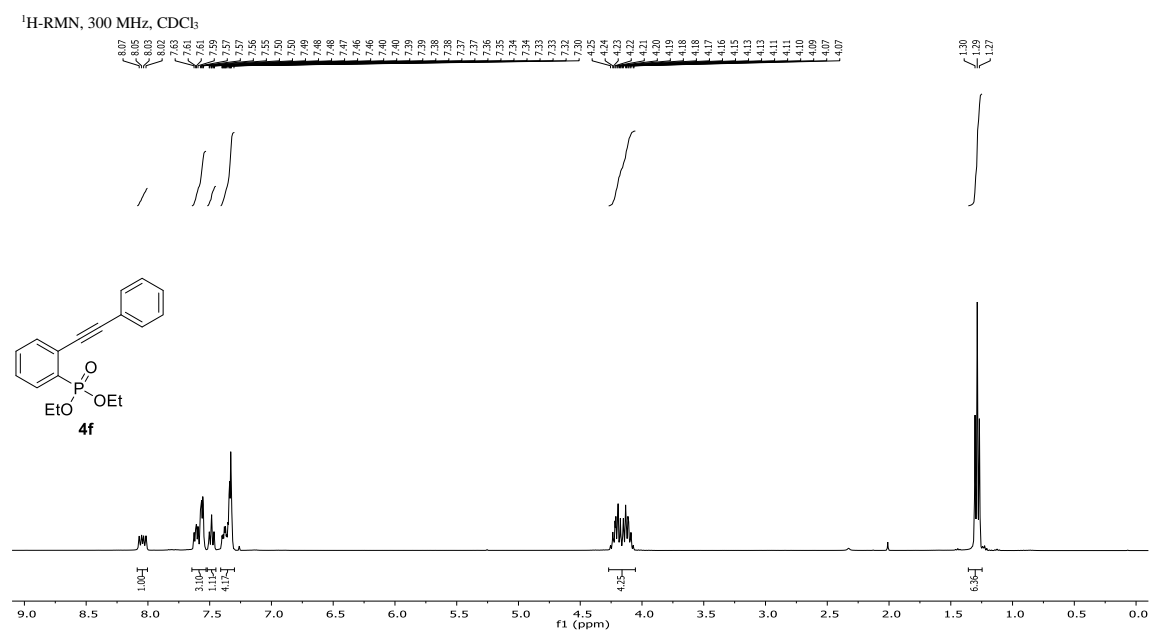


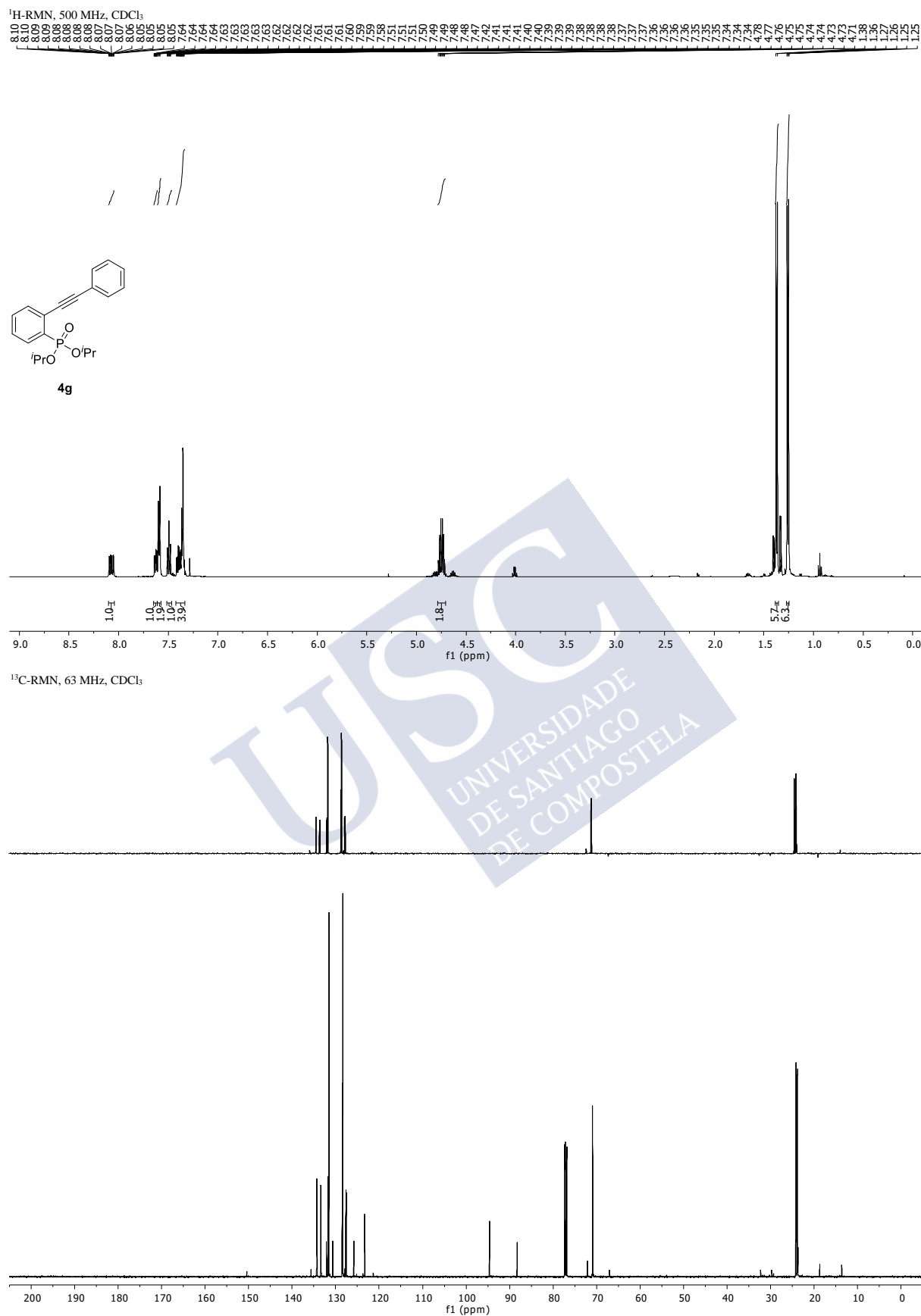
^1H -RMN, 500 MHz, CDCl_3



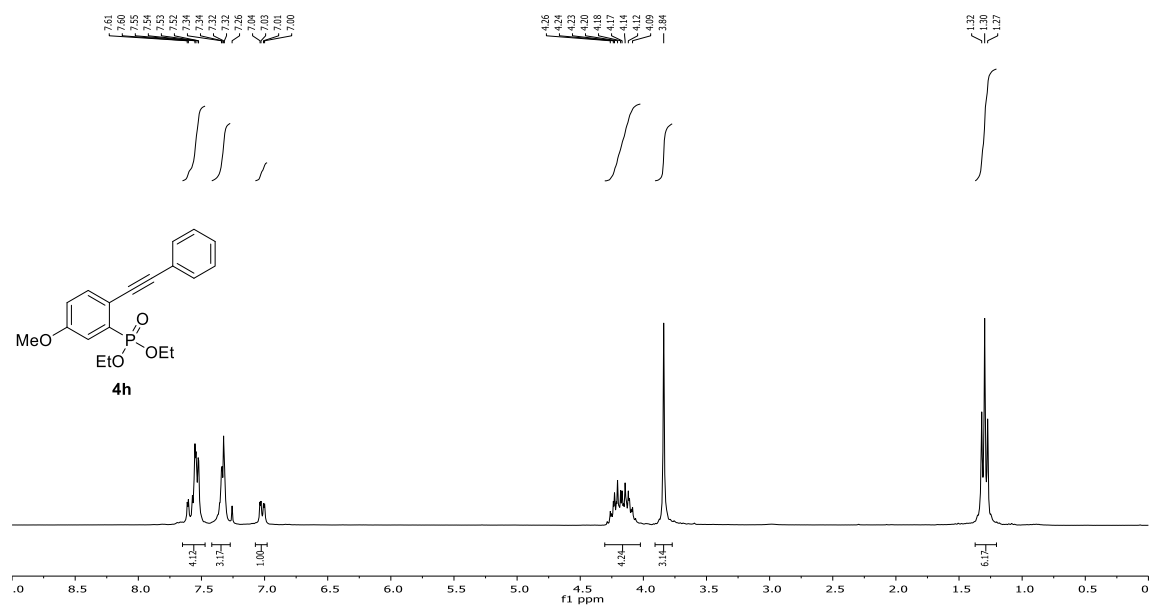
^{13}C -RMN, 75 MHz, CDCl_3



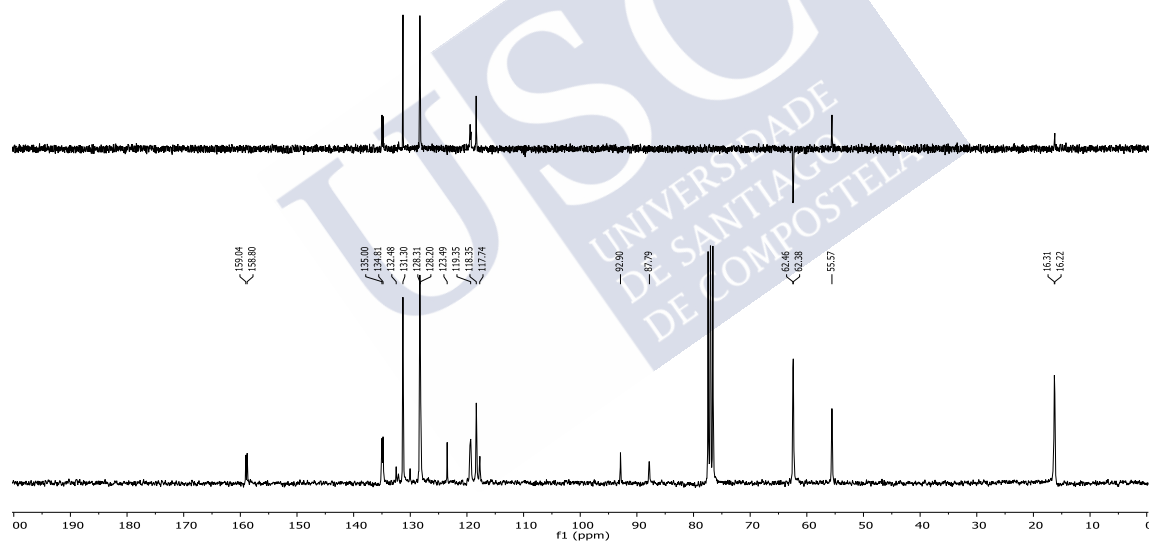


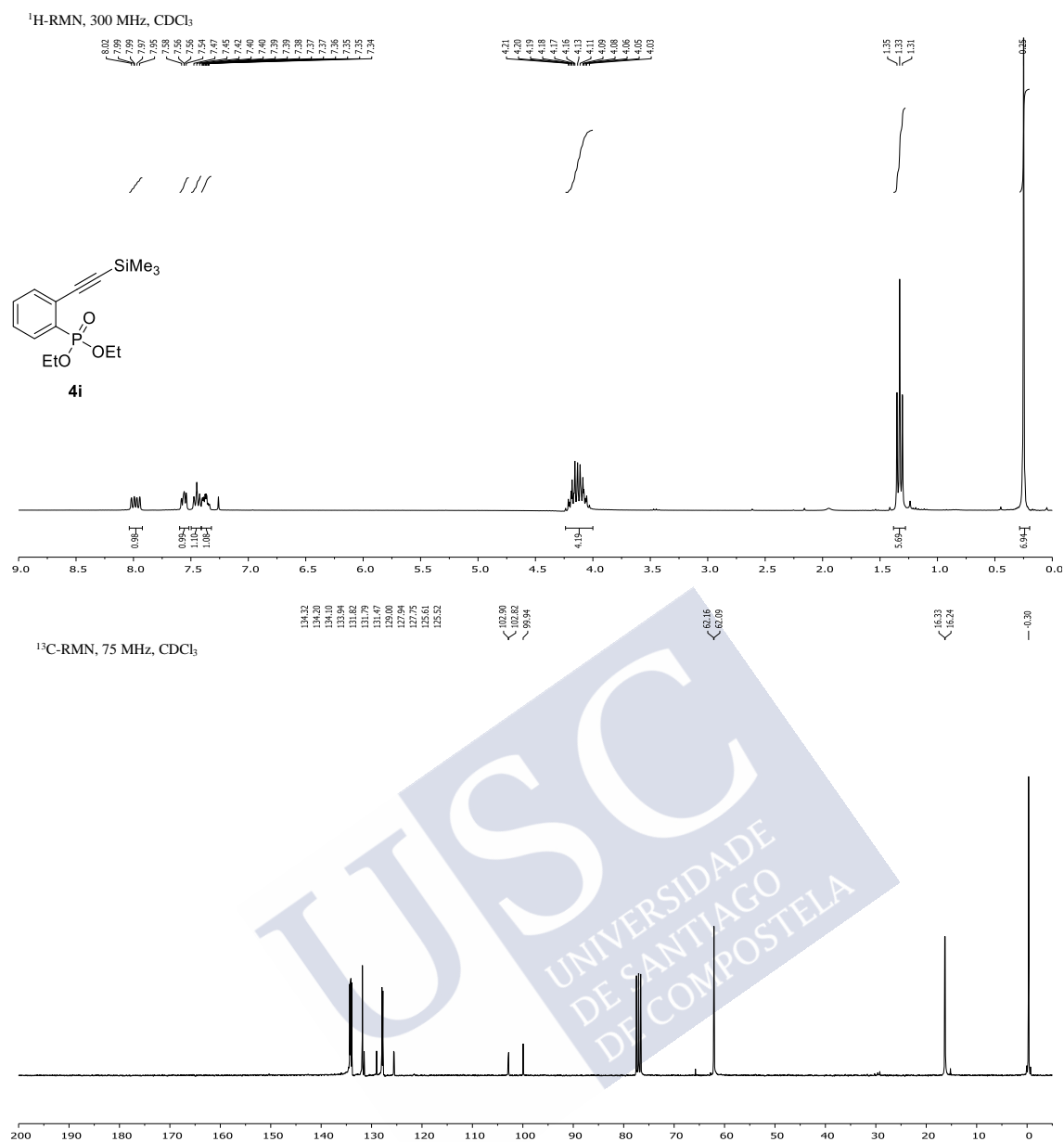


^1H -RMN, 300 MHz, CDCl_3

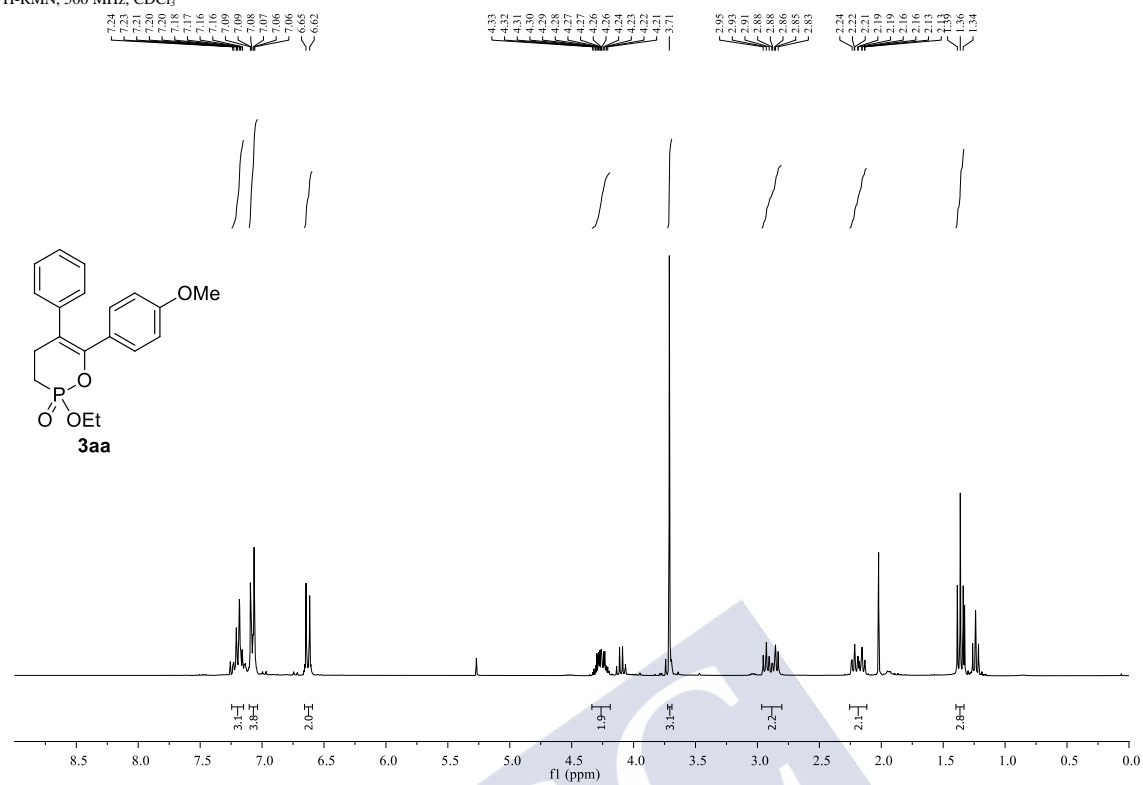


^{13}C -RMN, 75 MHz, CDCl_3

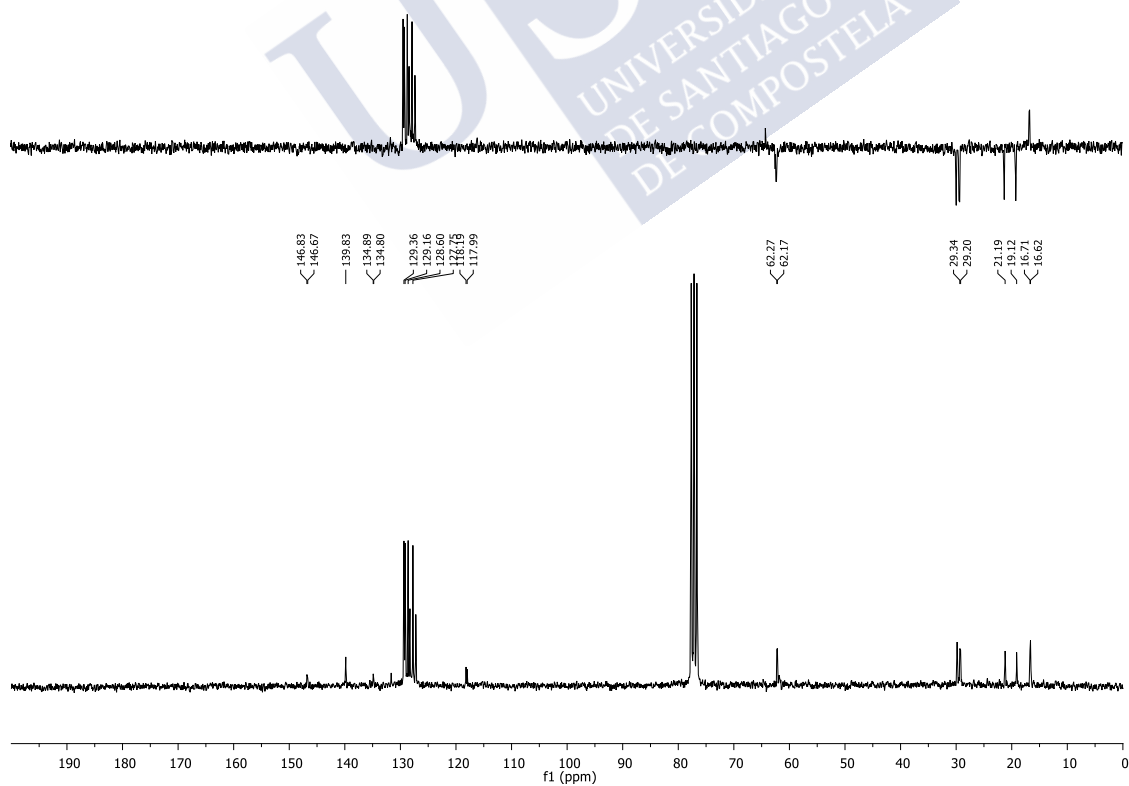




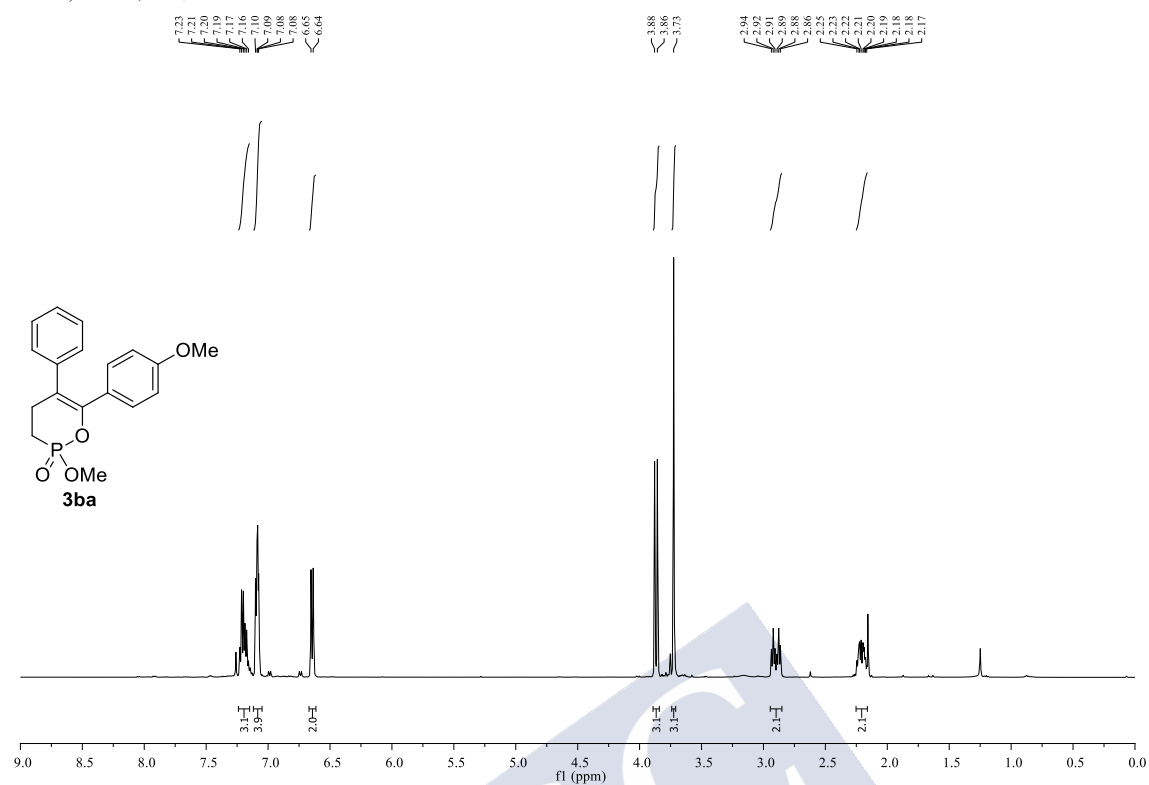
^1H -RMN, 500 MHz, CDCl_3



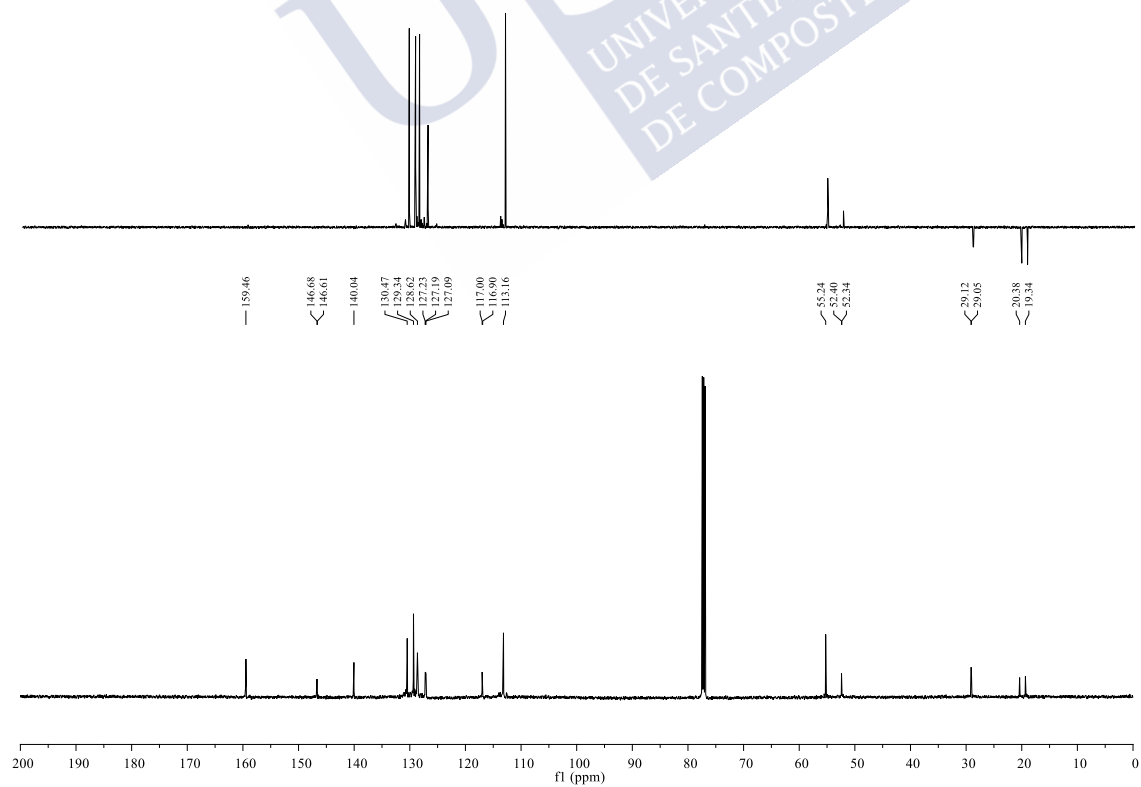
^{13}C -RMN, 63 MHz, CDCl_3



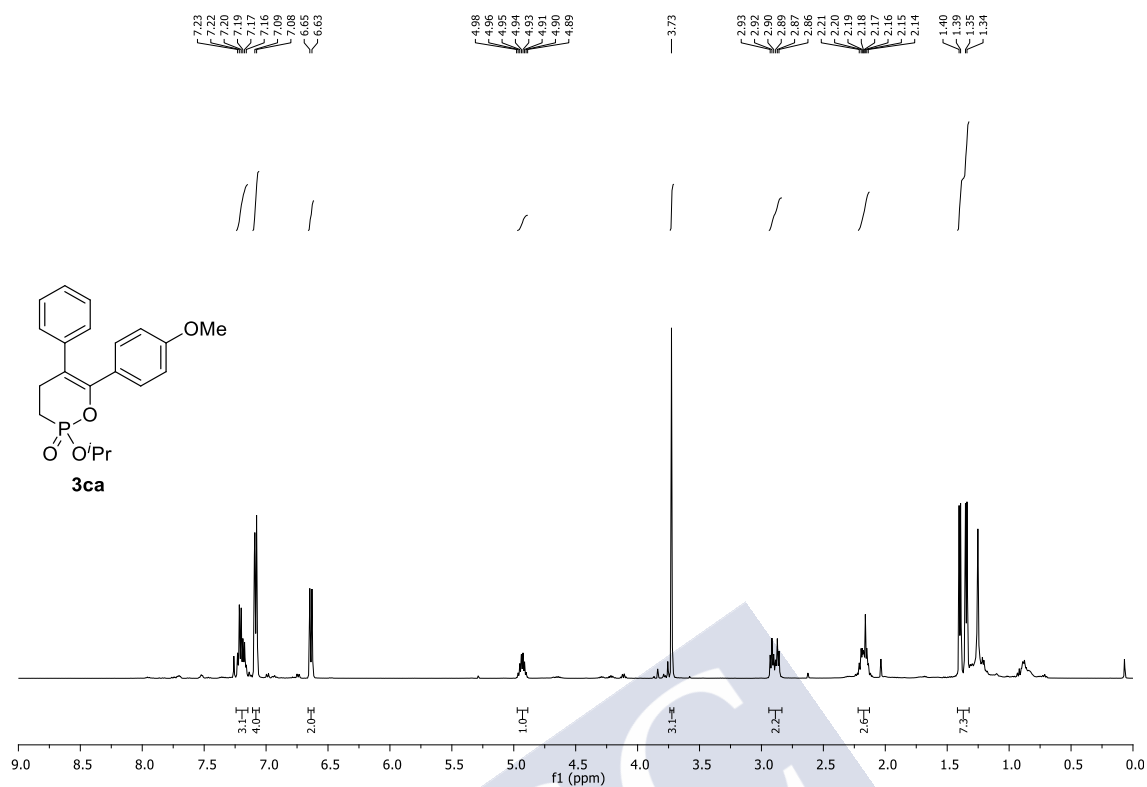
^1H -RMN, 300 MHz, CDCl_3



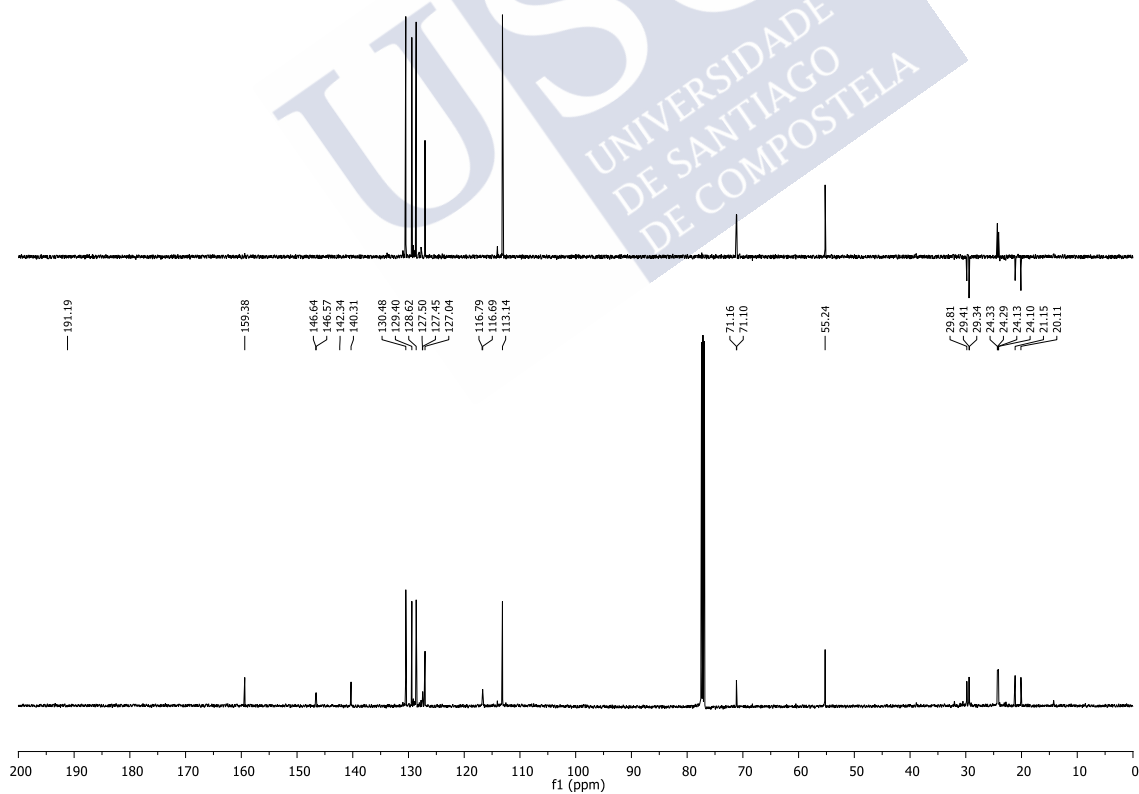
^{13}C -RMN, 75 MHz, CDCl_3



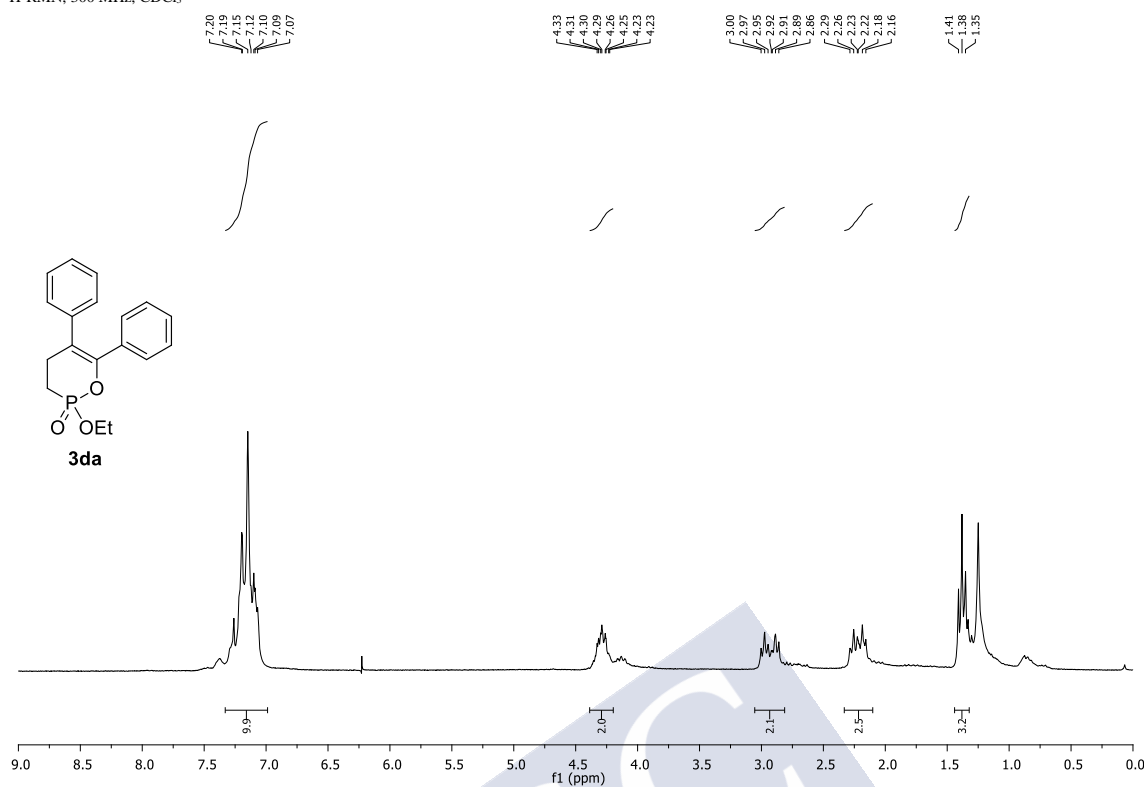
^1H -RMN, 300 MHz, CDCl_3



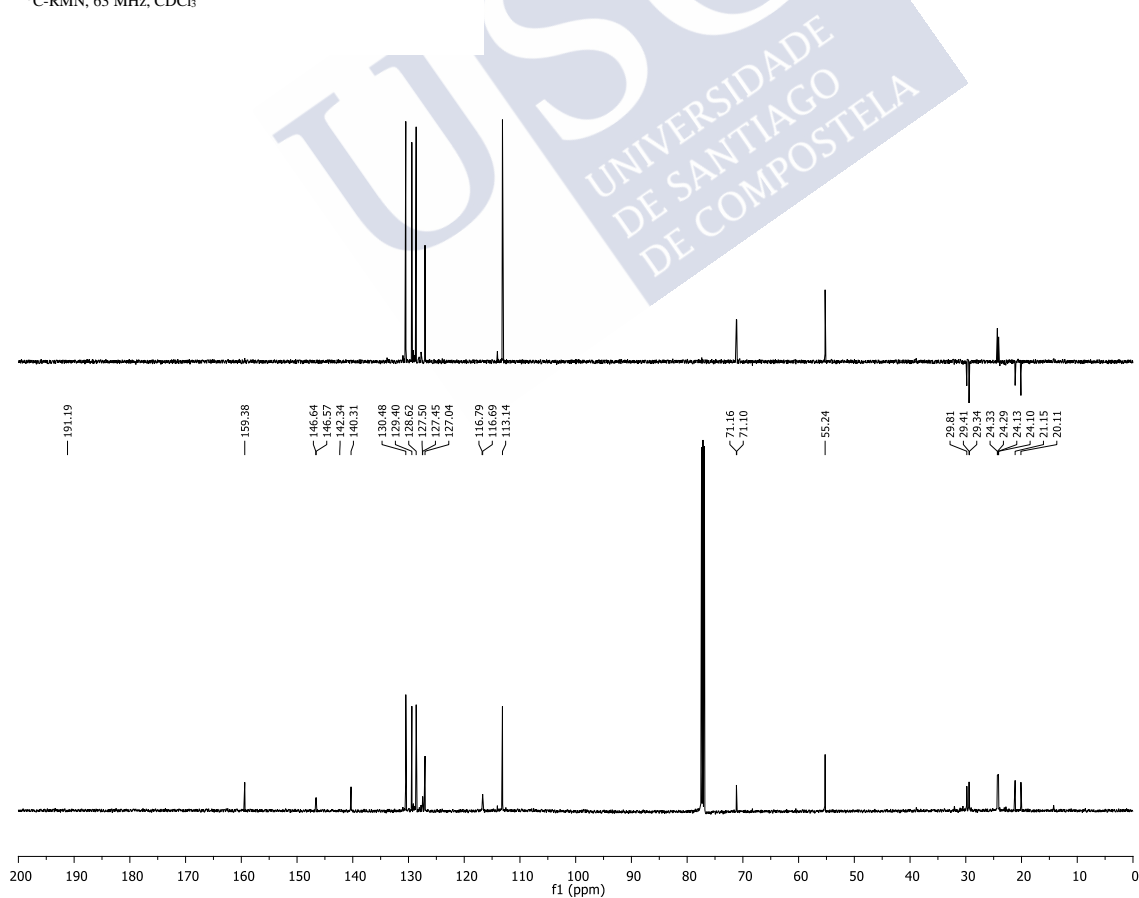
^{13}C -RMN, 126 MHz, CDCl_3



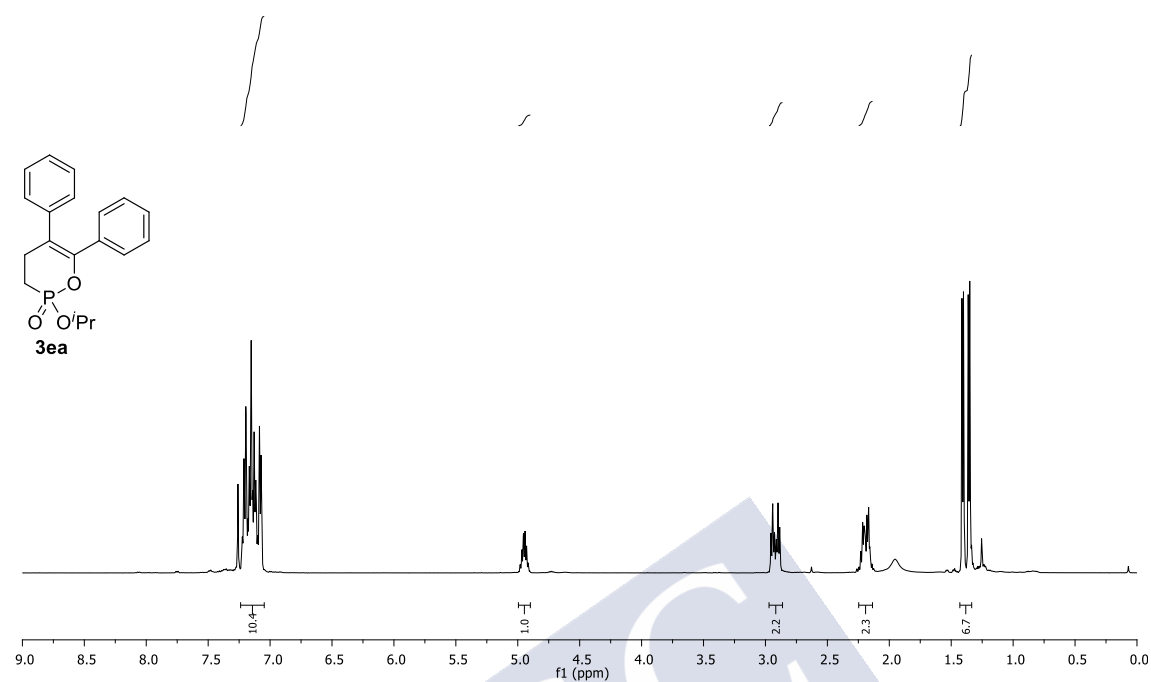
^1H -RMN, 300 MHz, CDCl_3



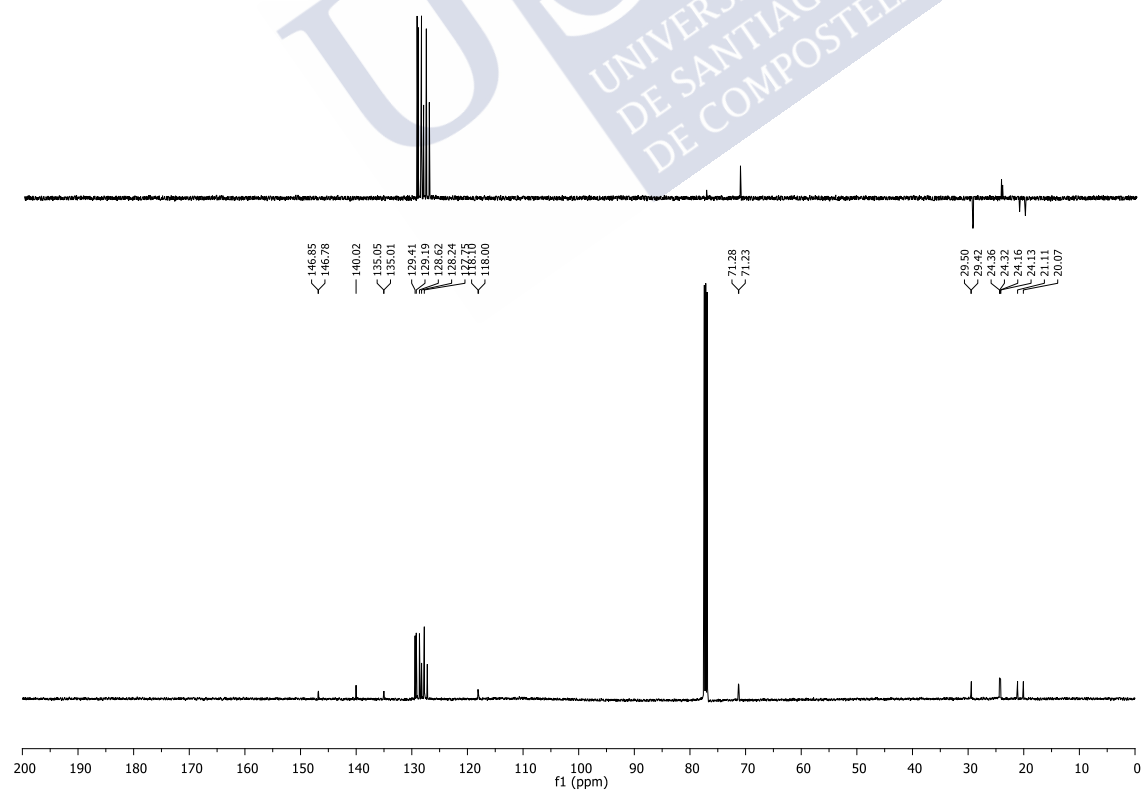
^{13}C -RMN, 63 MHz, CDCl_3



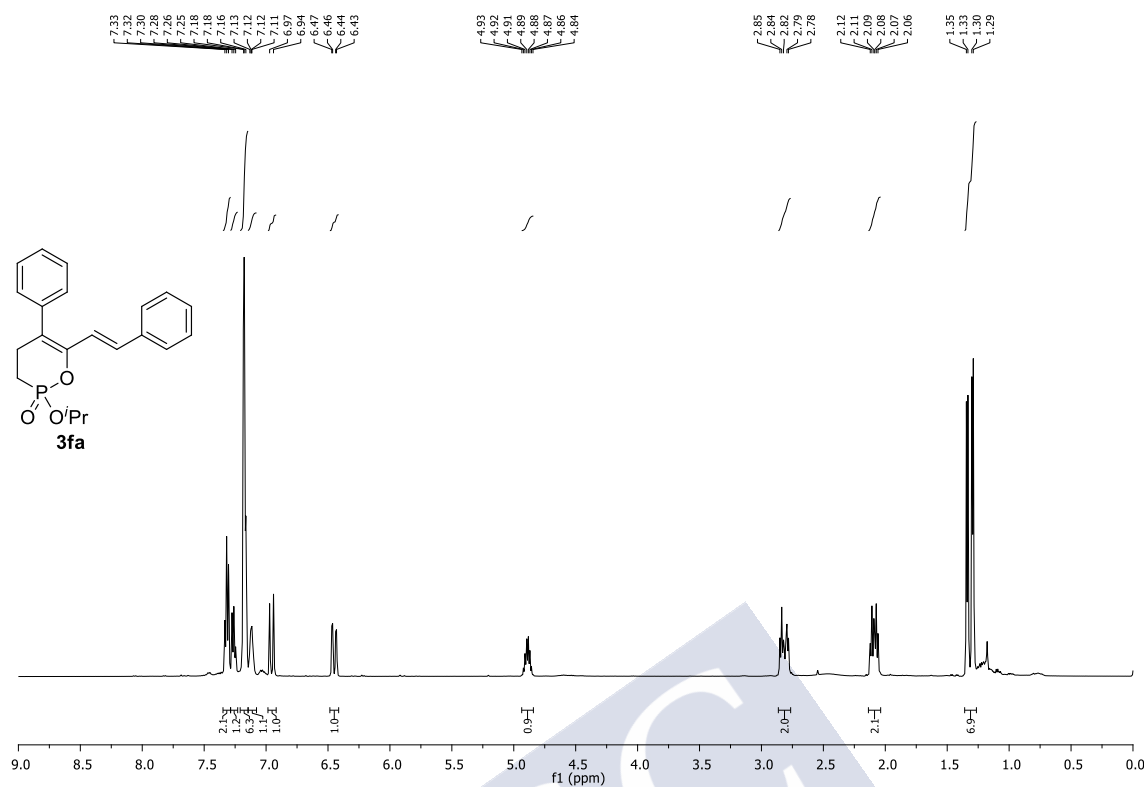
^1H -RMN, 500 MHz, CDCl_3



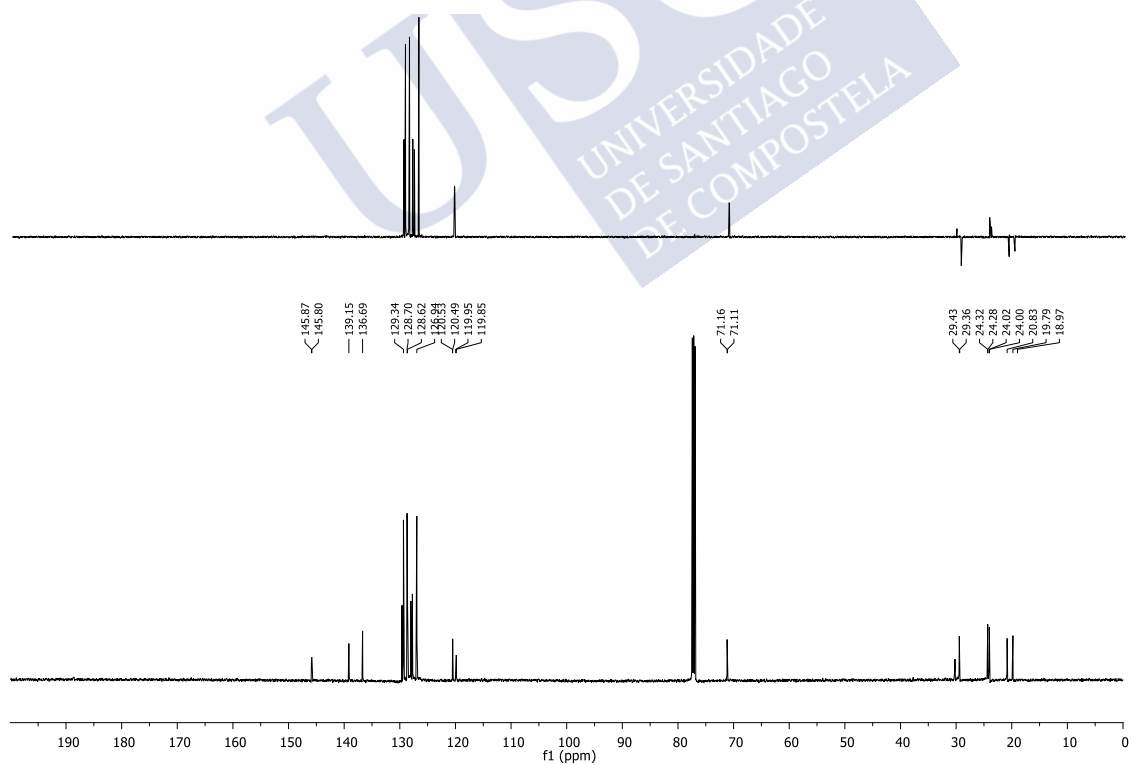
^{13}C -RMN, 126 MHz, CDCl_3



^1H -RMN, 500 MHz, CDCl_3

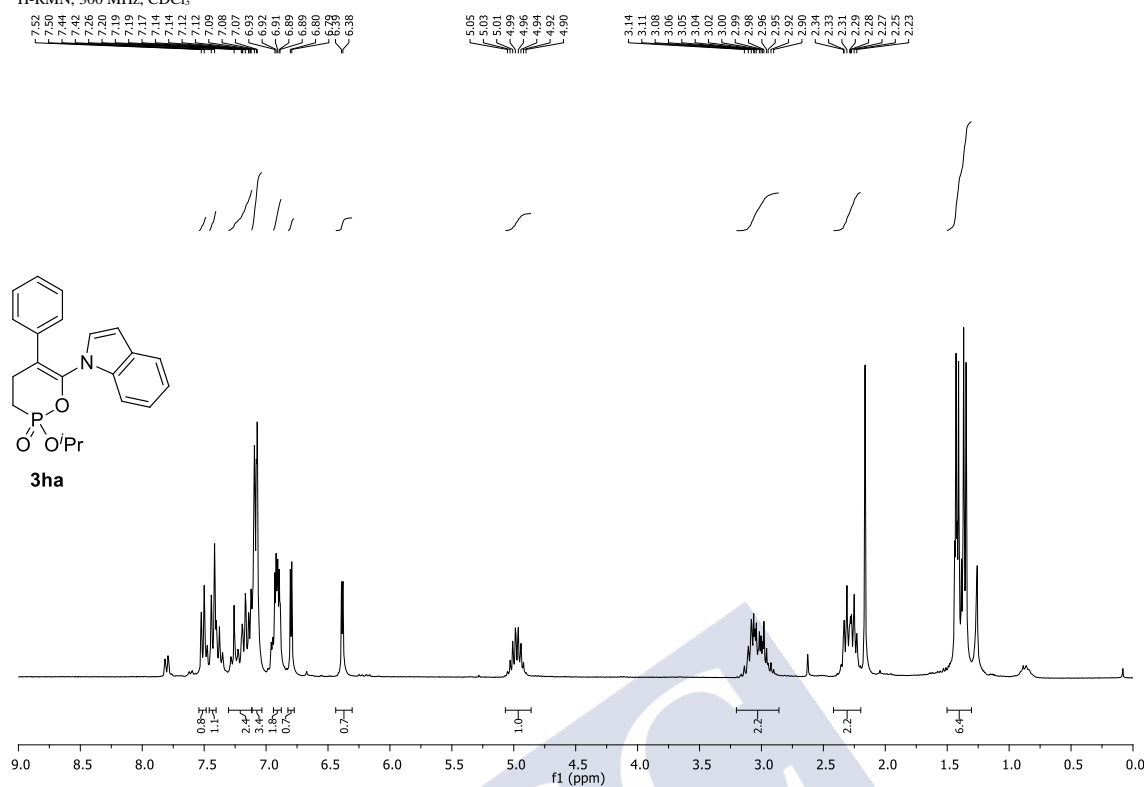


^{13}C -RMN, 126 MHz, CDCl_3

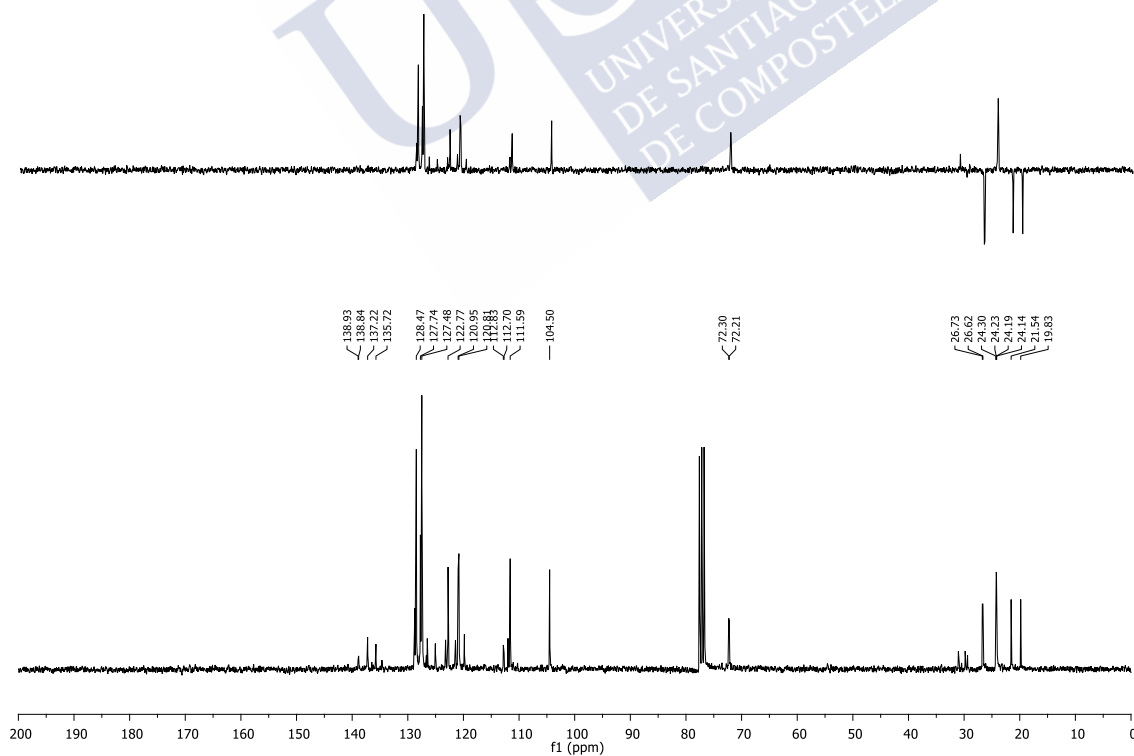




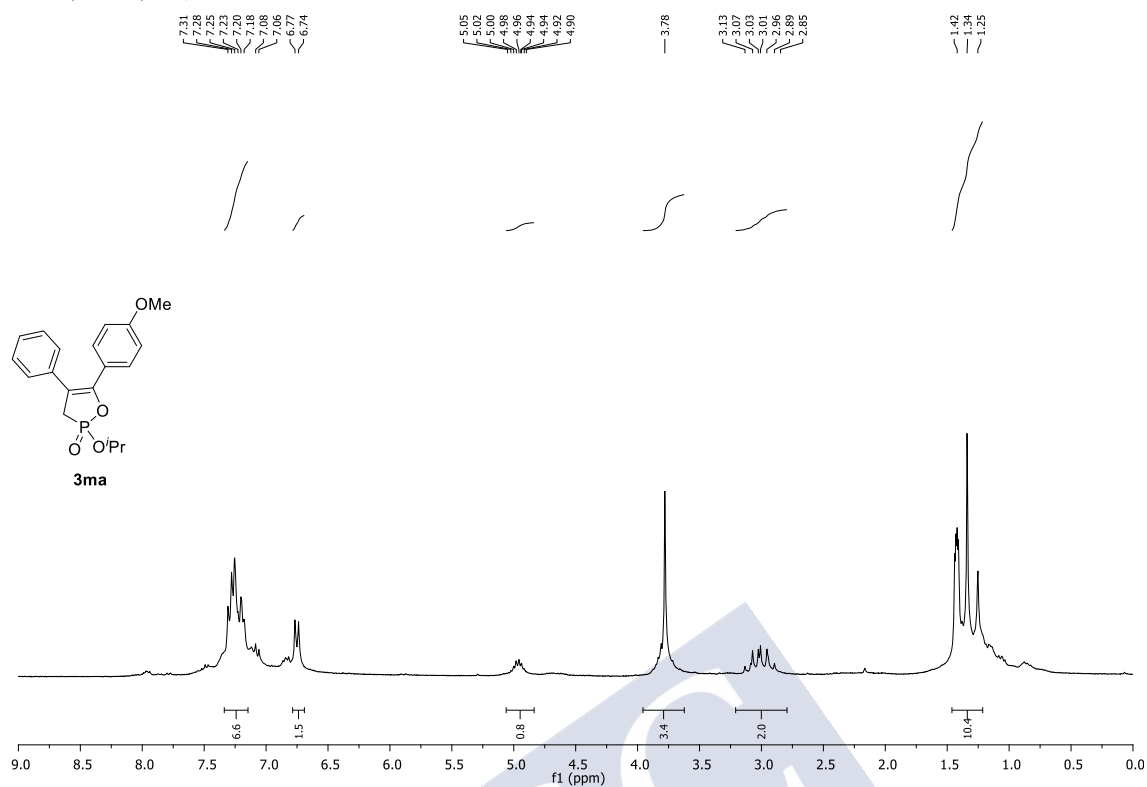
^1H -RMN, 300 MHz, CDCl_3



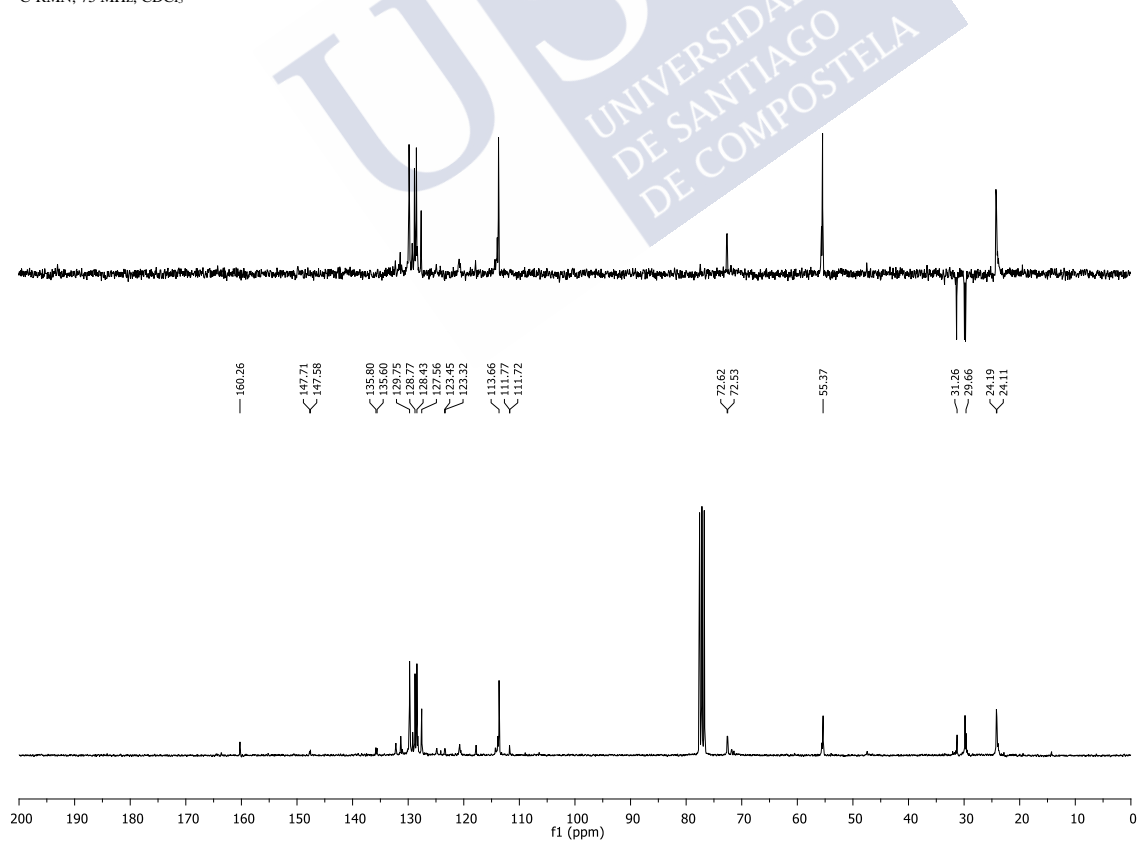
^{13}C -RMN, 75 MHz, CDCl_3



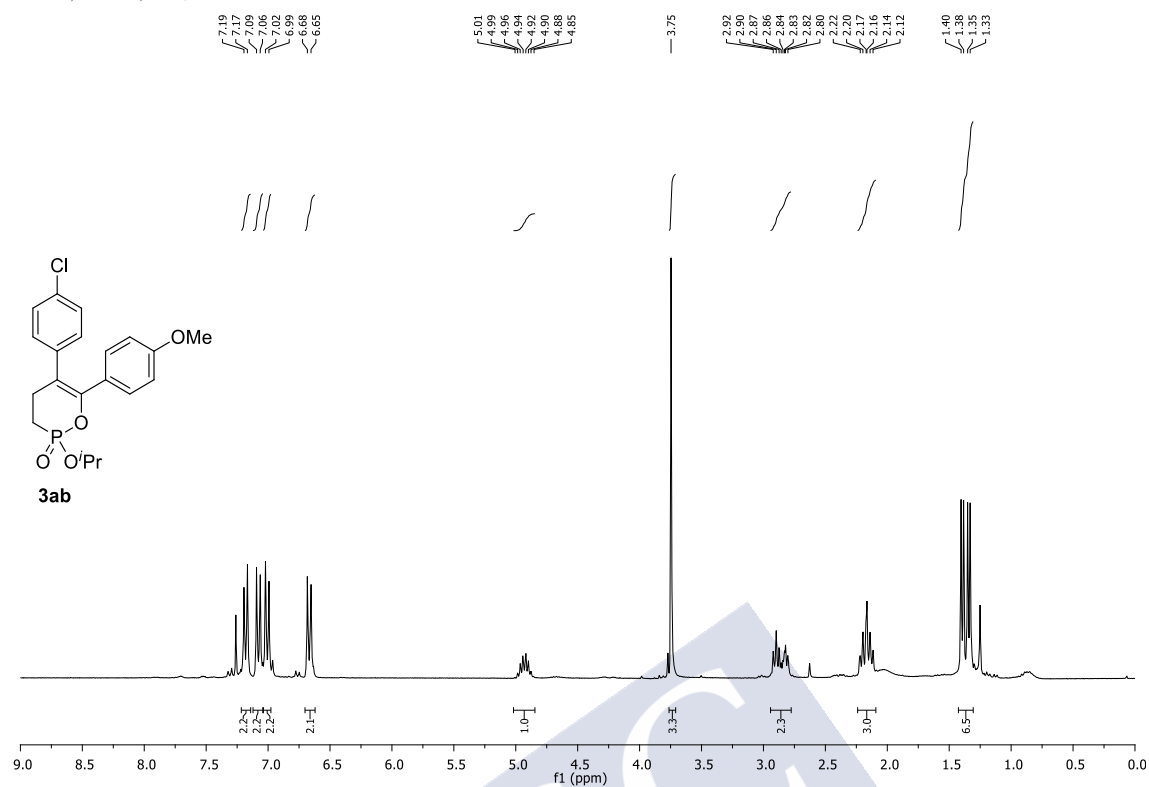
^1H -RMN, 300 MHz, CDCl_3



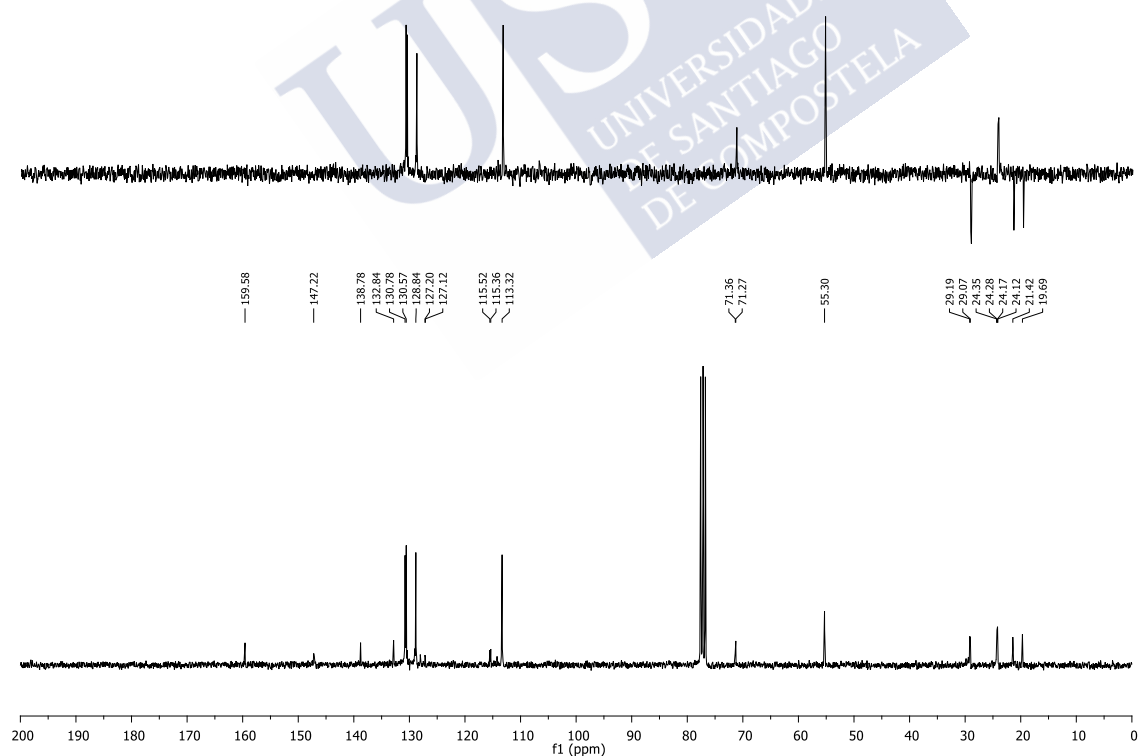
^{13}C -RMN, 75 MHz, CDCl_3



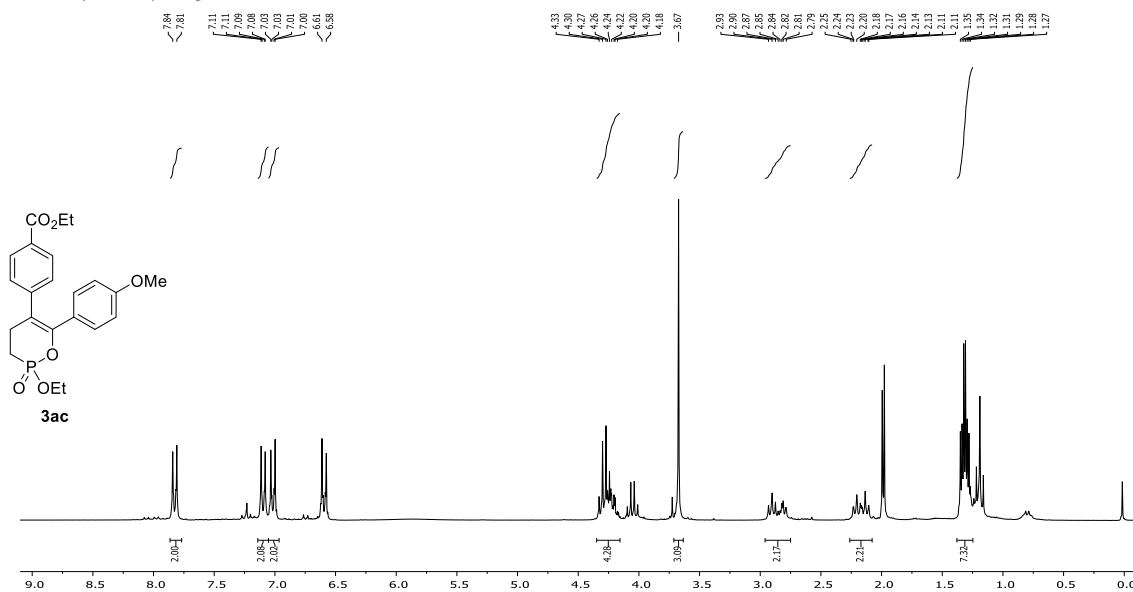
^1H -RMN, 300 MHz, CDCl_3



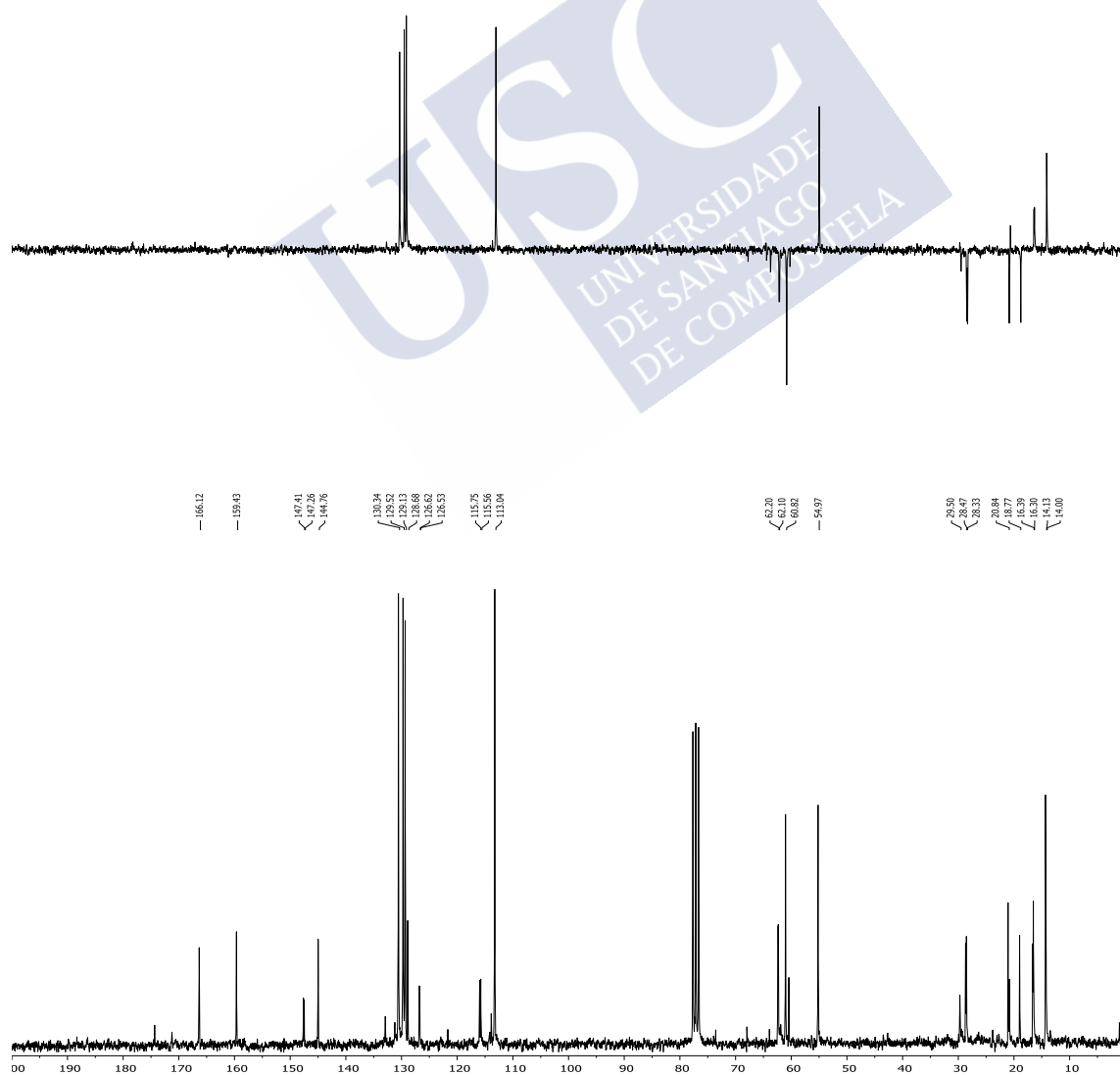
^{13}C -RMN, 75 MHz, CDCl_3



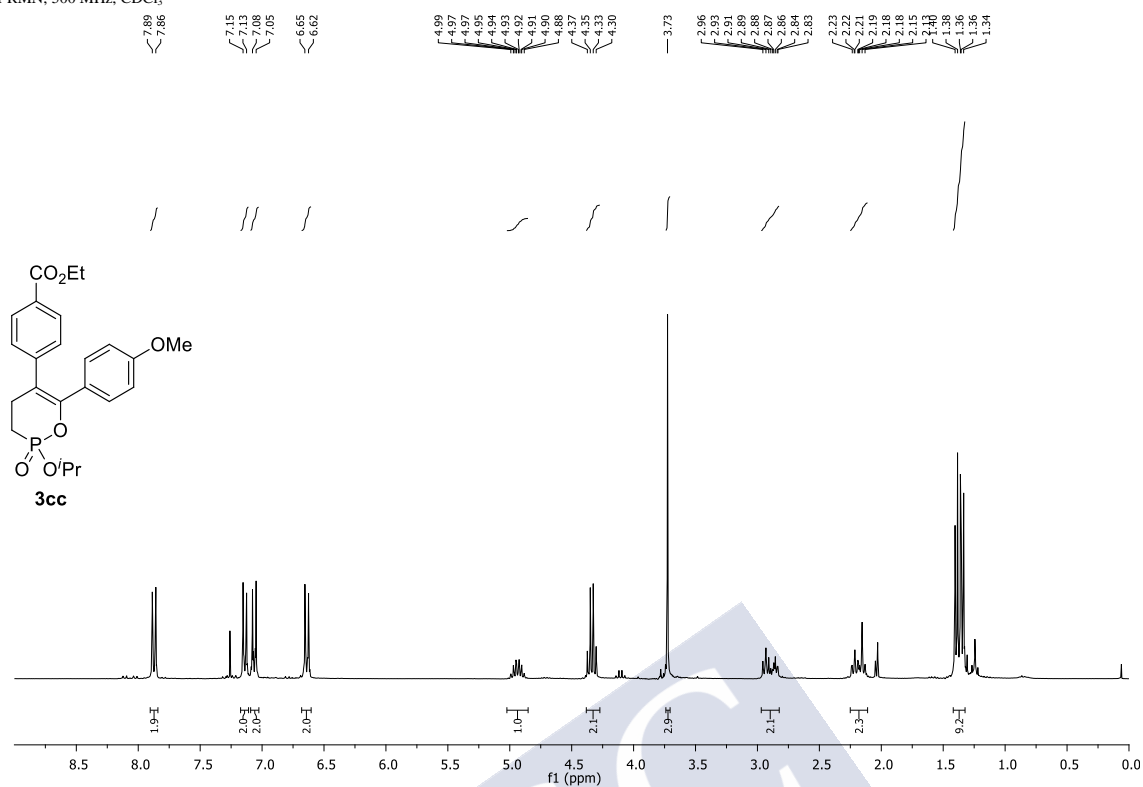
^1H -RMN, 300 MHz, CDCl_3



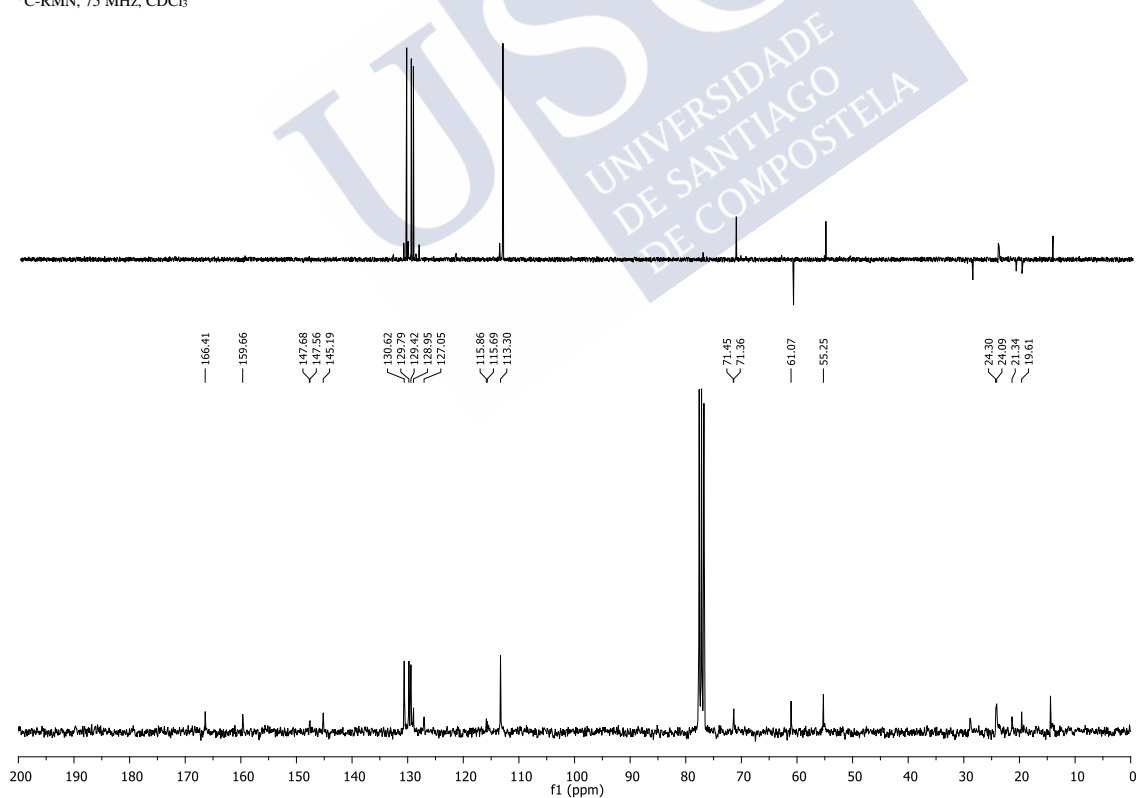
^{13}C -RMN, 75 MHz, CDCl_3



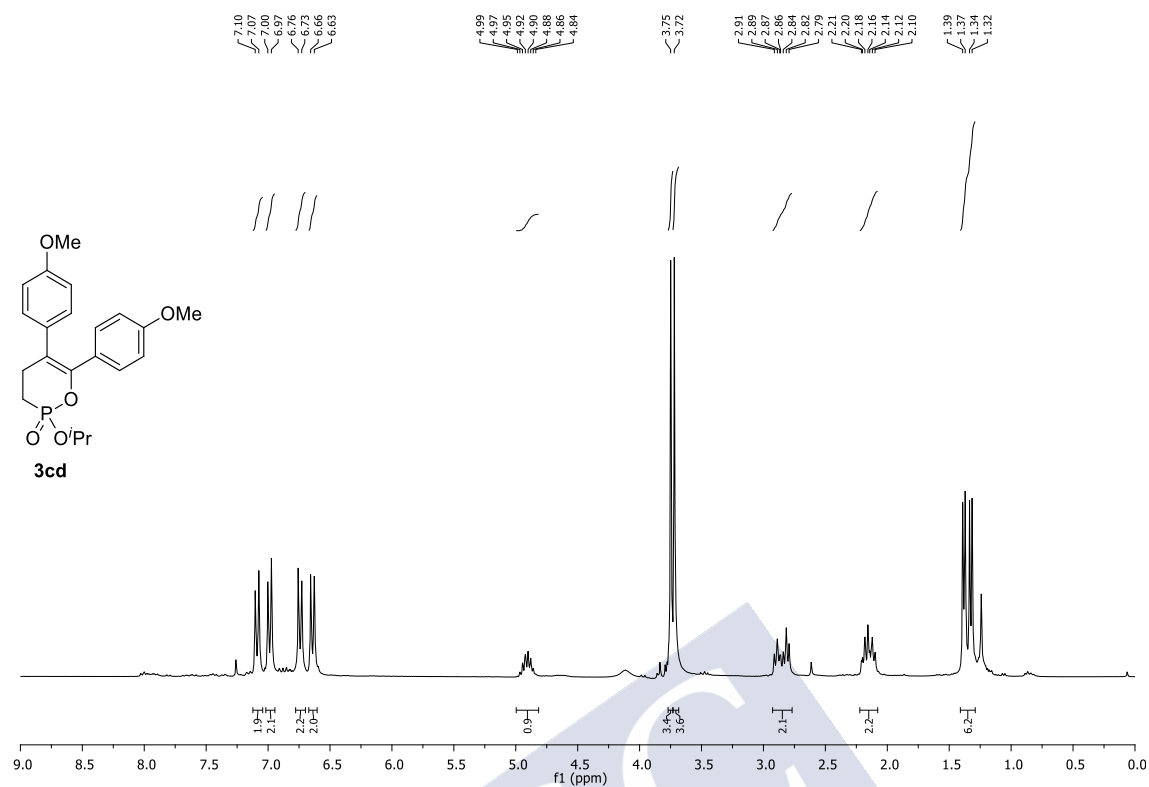
¹H-RMN, 500 MHz, CDCl₃



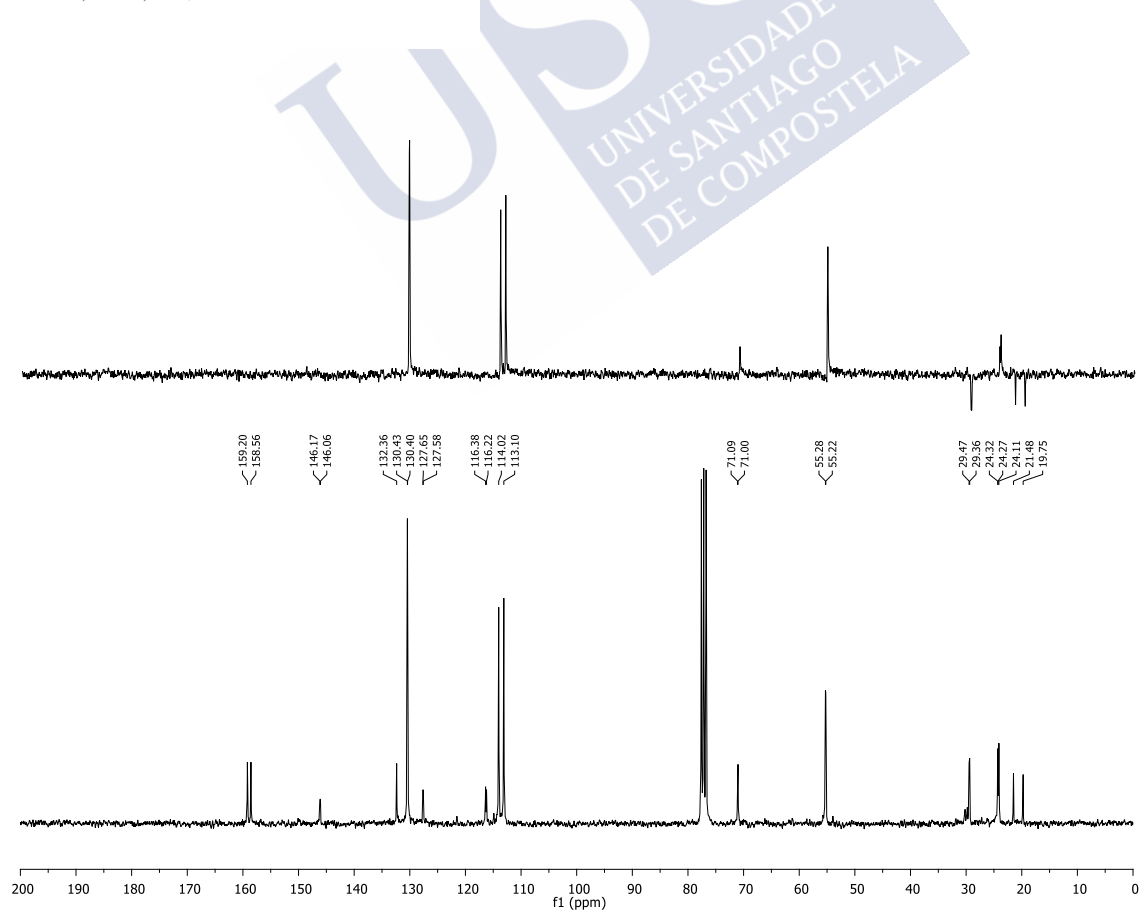
¹³C-RMN, 75 MHz, CDCl₃



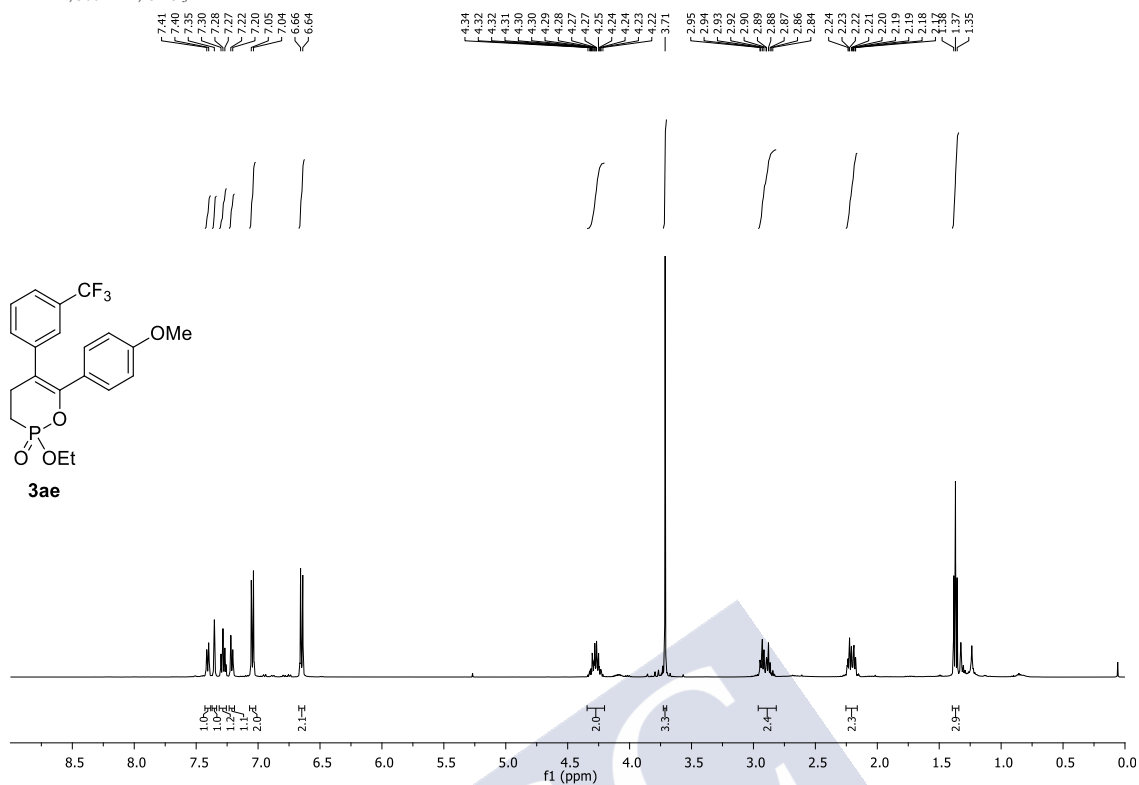
^1H -RMN, 300 MHz, CDCl_3



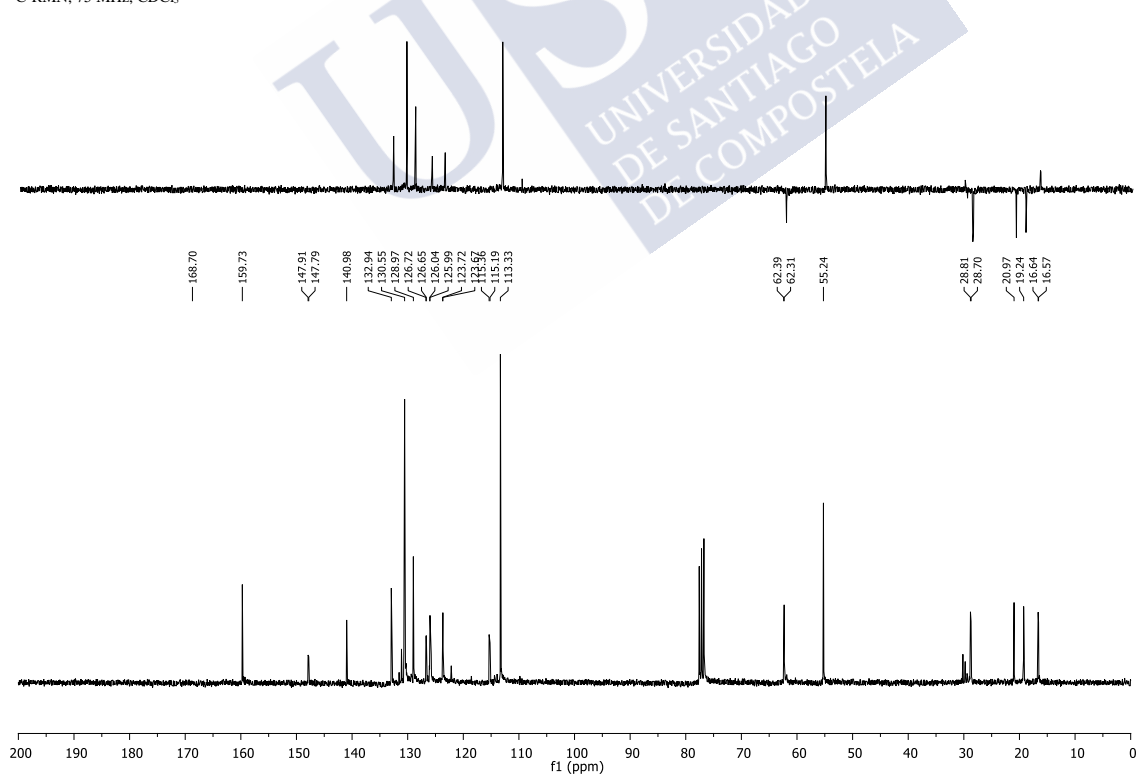
^{13}C -RMN, 75 MHz, CDCl_3



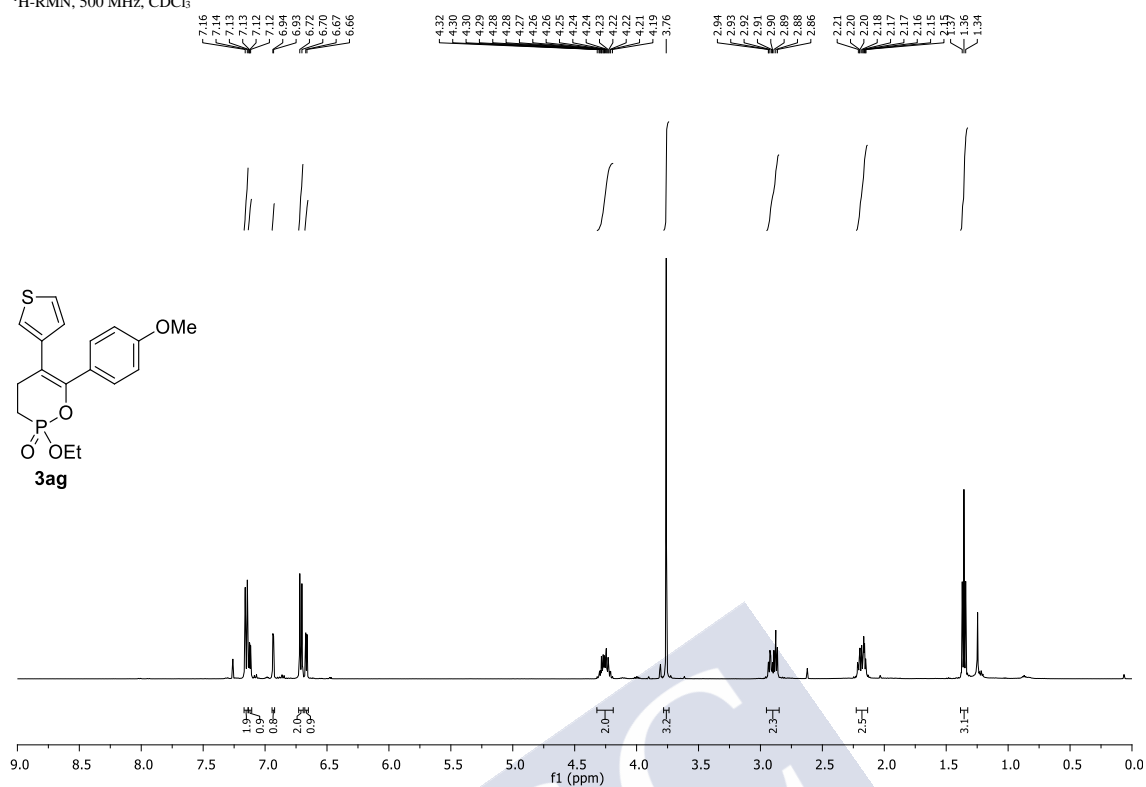
^1H -RMN, 500 MHz, CDCl_3



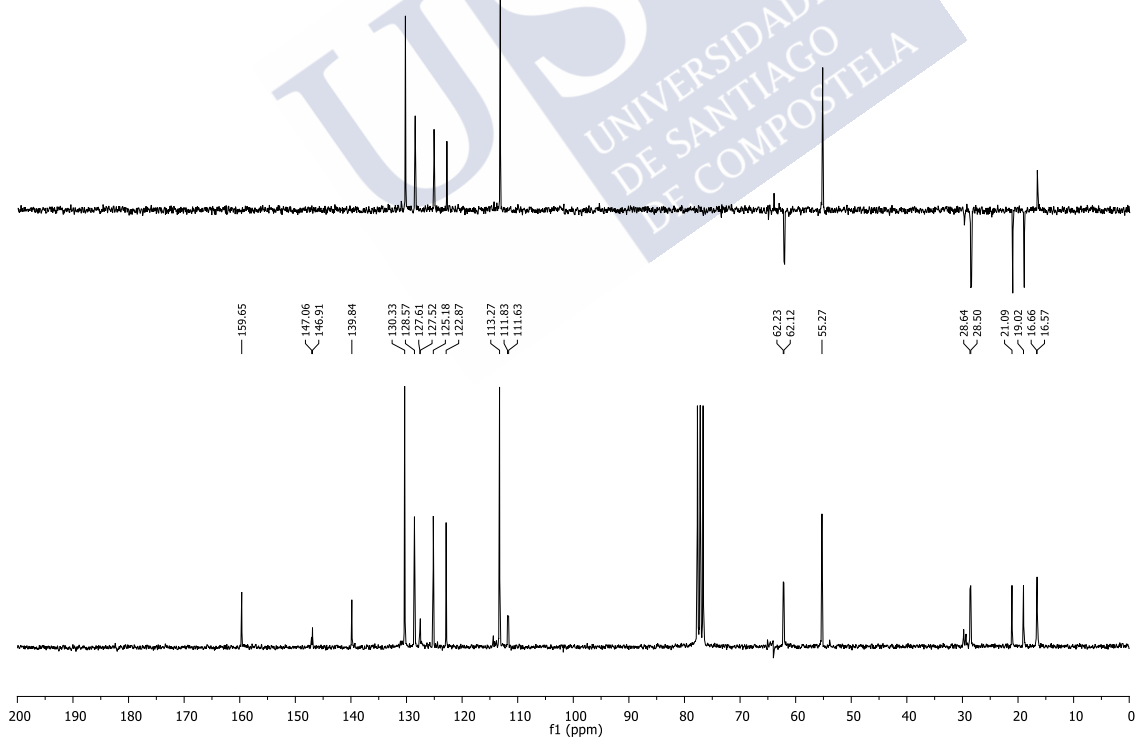
^{13}C -RMN, 75 MHz, CDCl_3



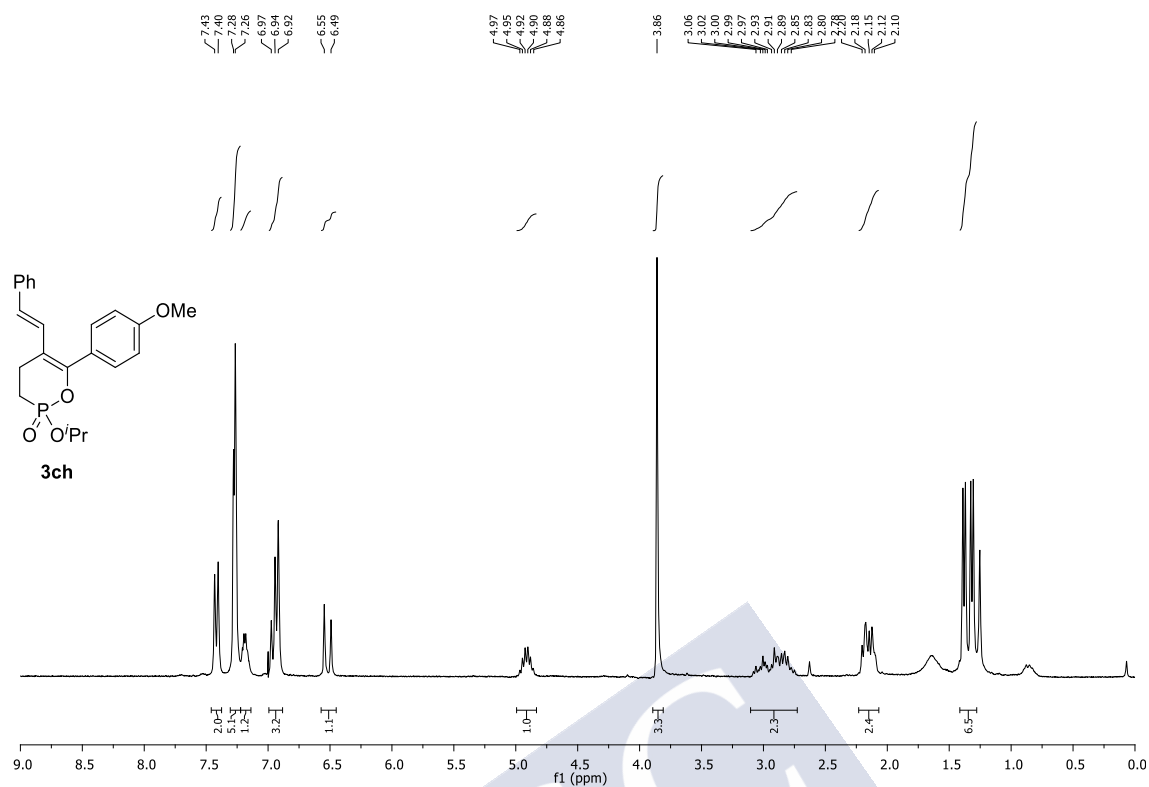
^1H -RMN, 500 MHz, CDCl_3



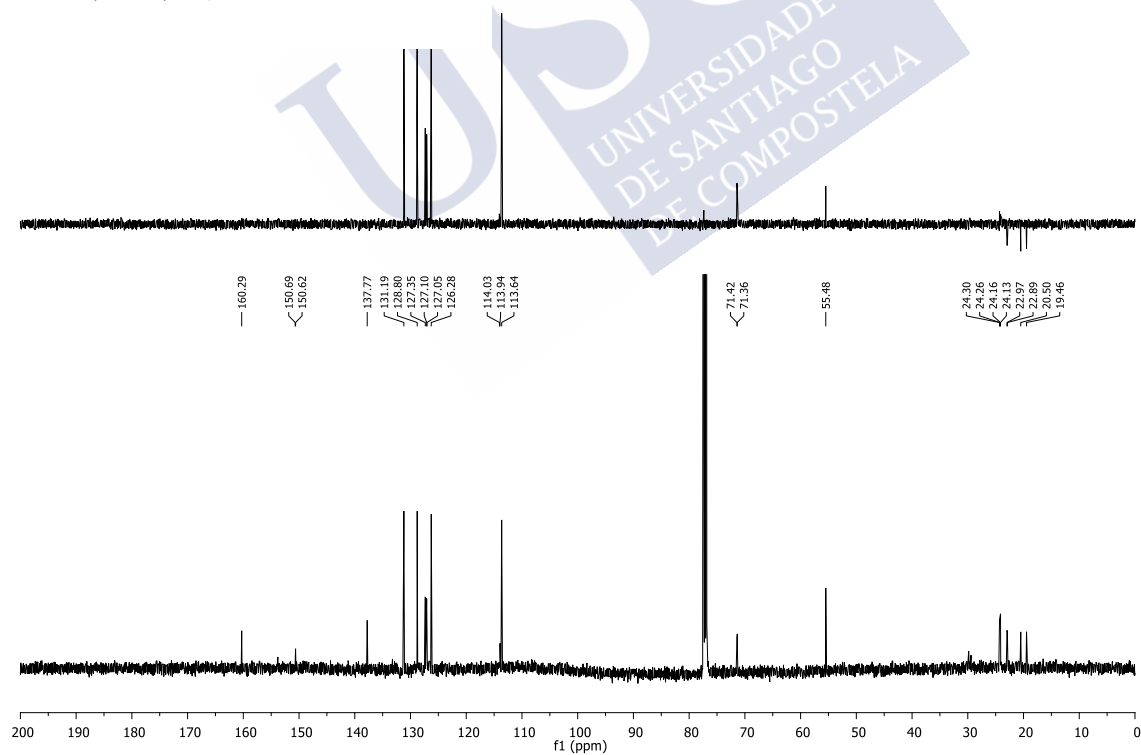
^{13}C -RMN, 63 MHz, CDCl_3



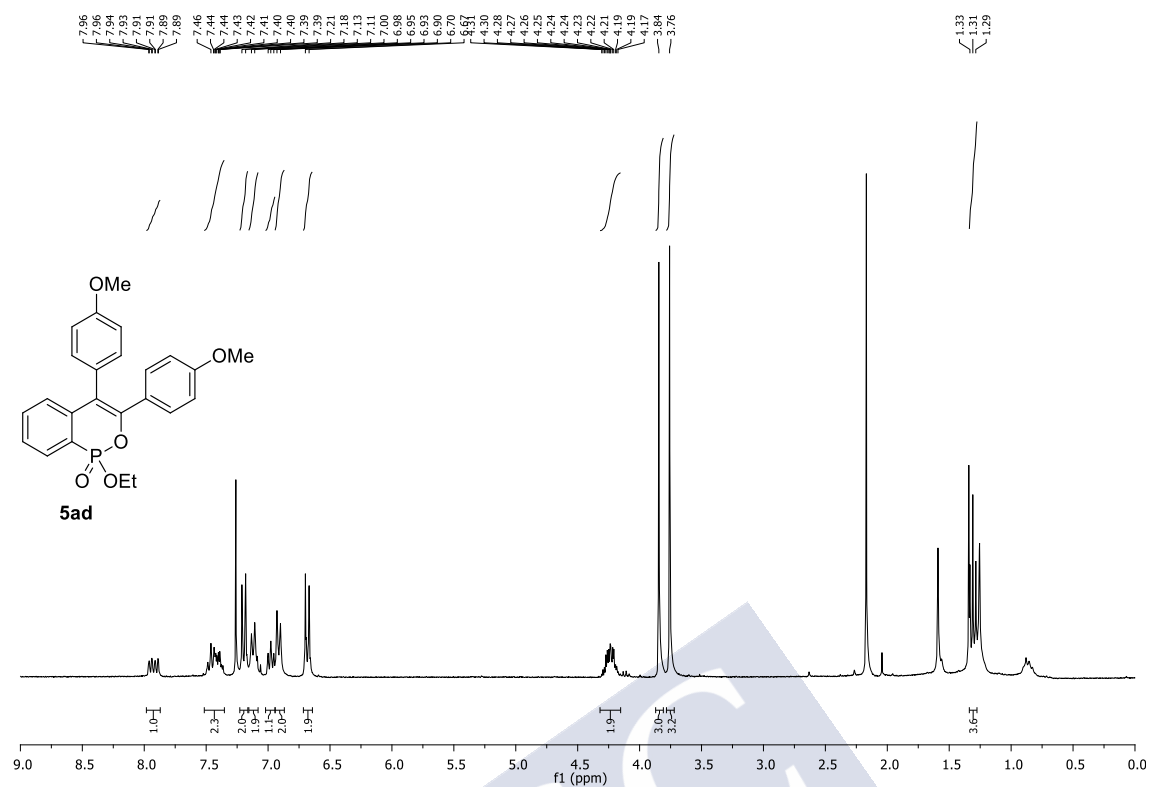
^1H -RMN, 300 MHz, CDCl_3



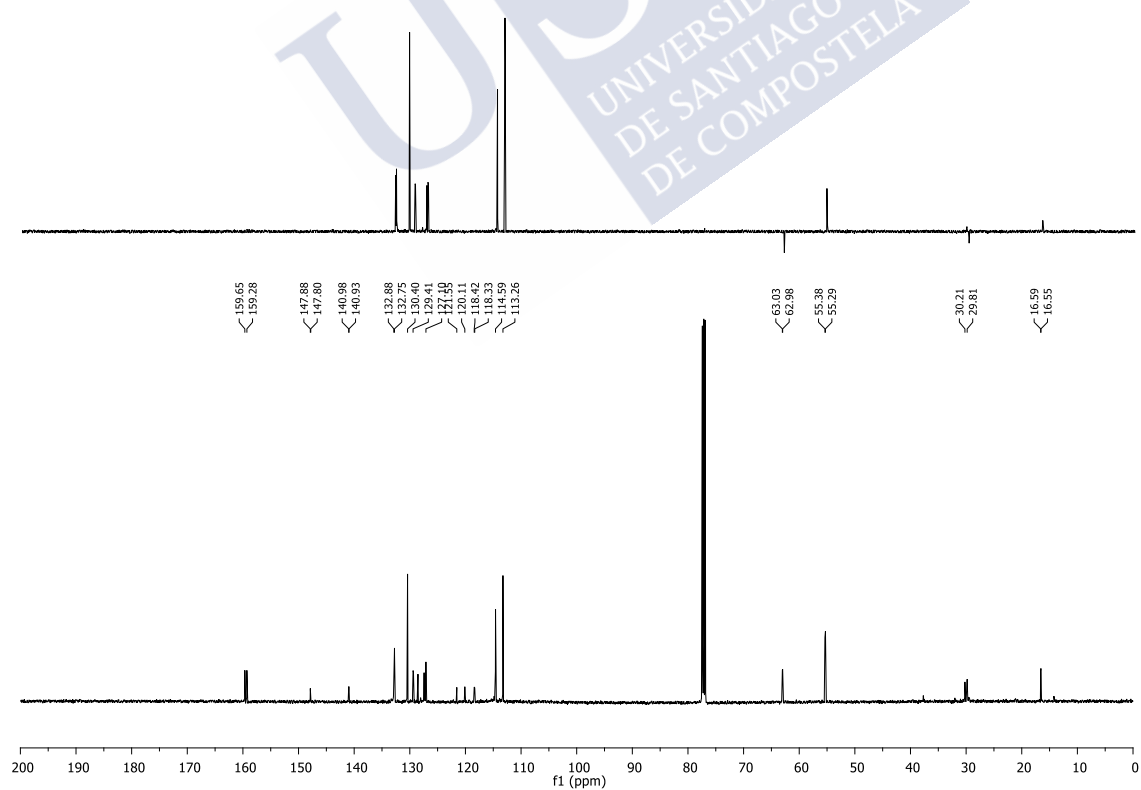
^{13}C -RMN, 126 MHz, CDCl_3



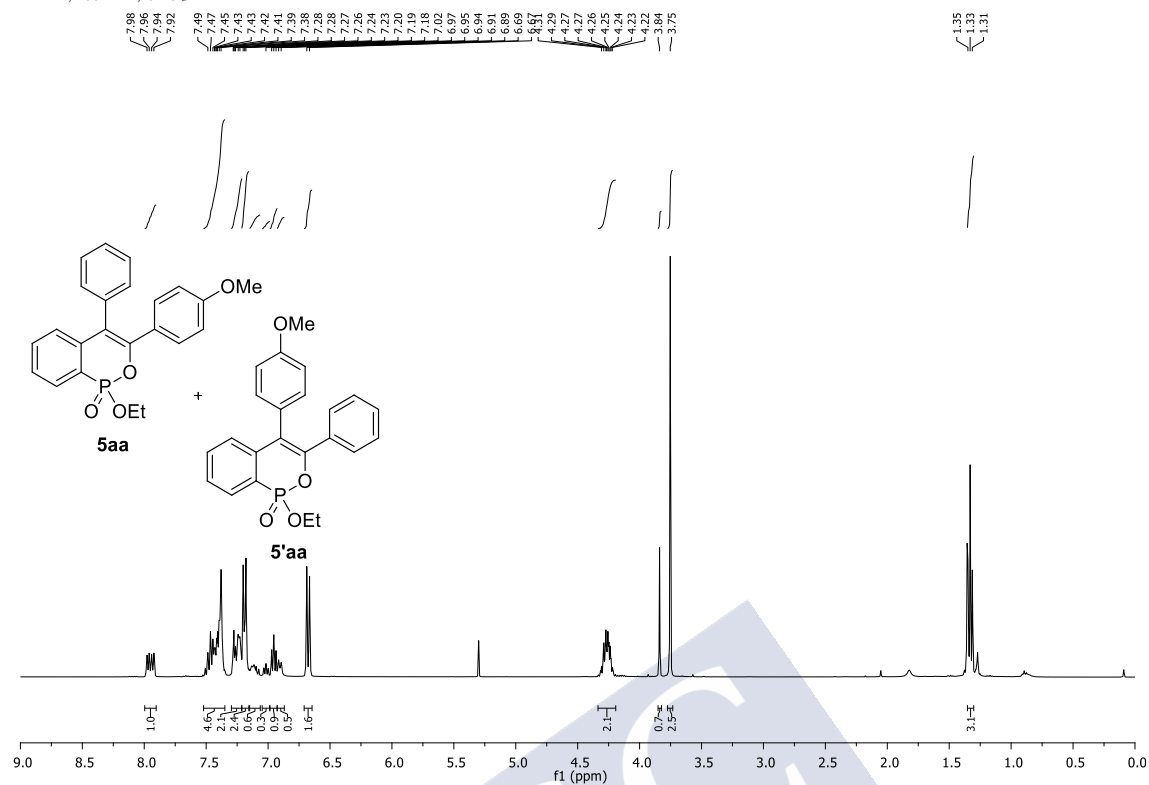
^1H -RMN, 300 MHz, CDCl_3



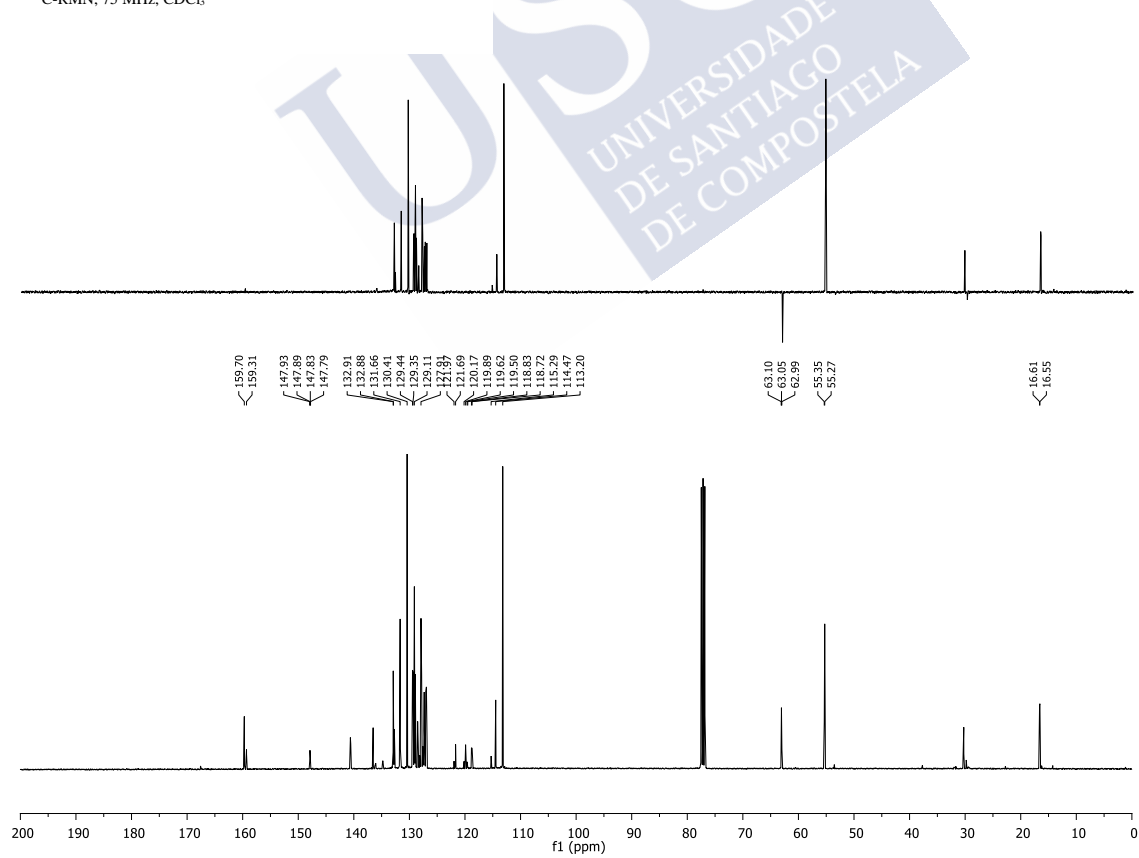
^{13}C -RMN, 126 MHz, CDCl_3

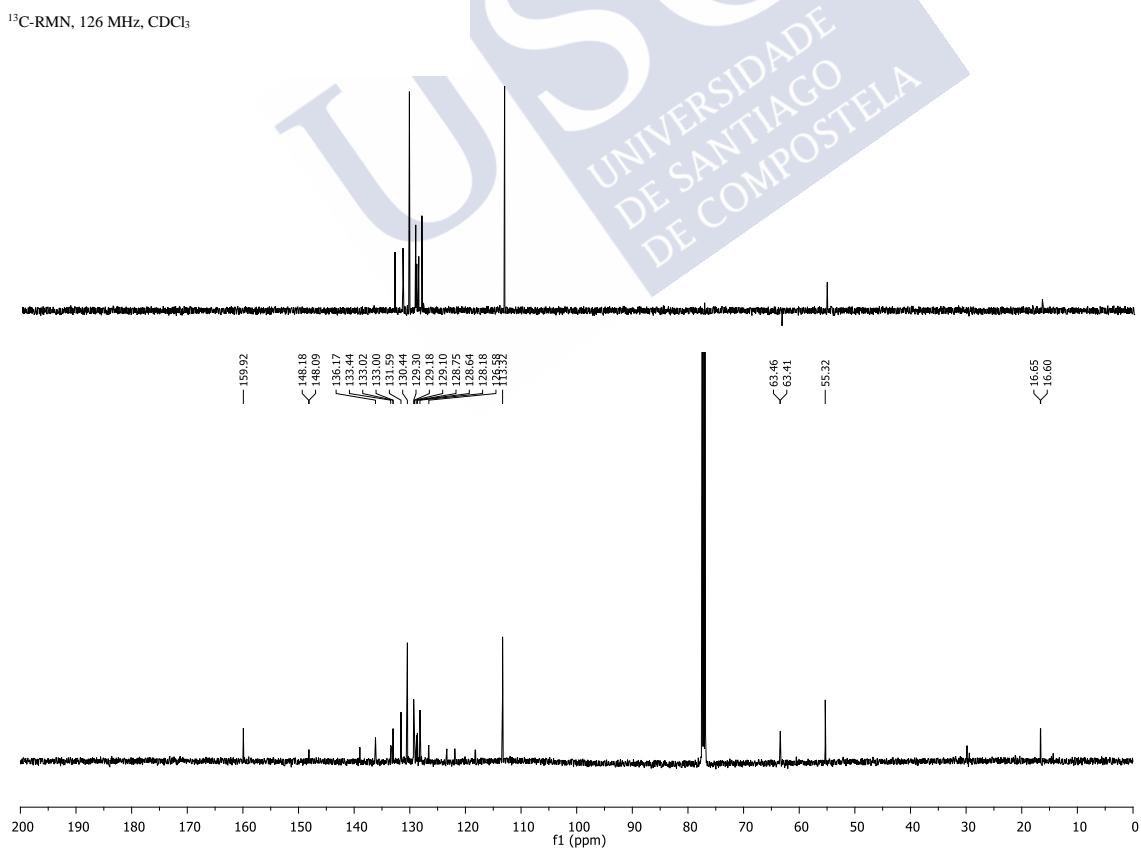


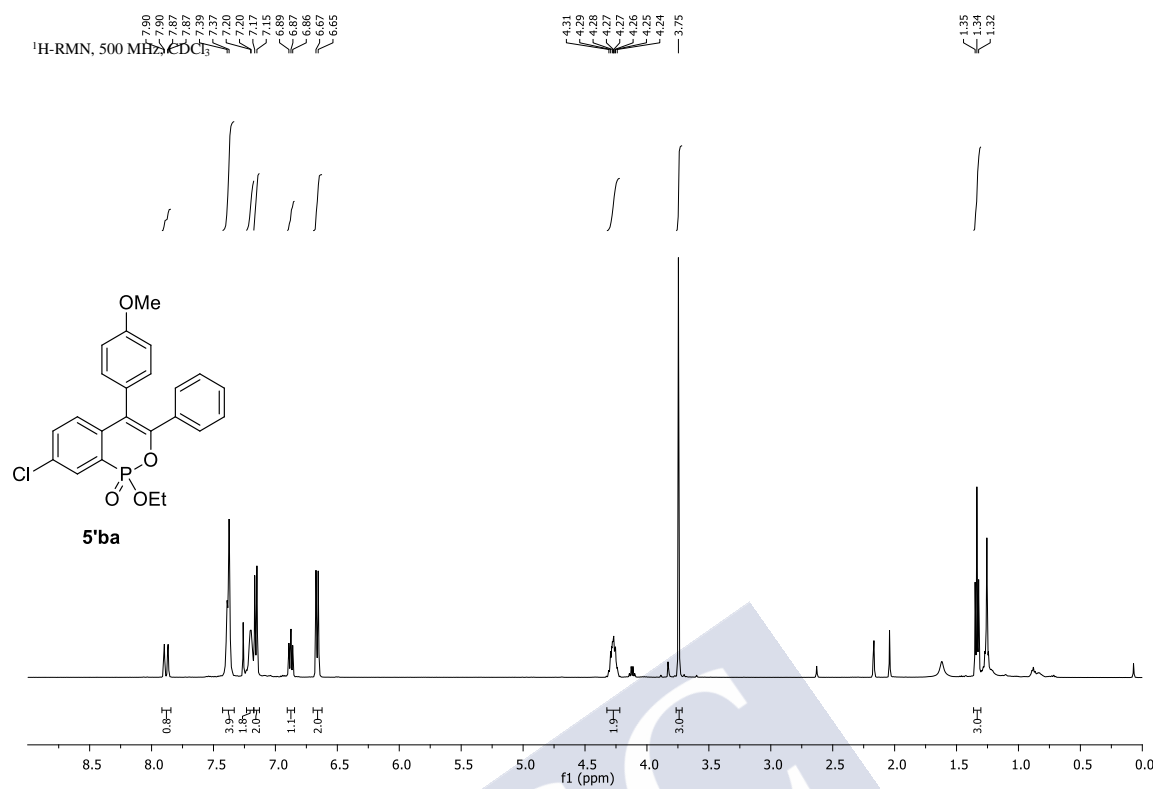
¹H-RMN, 400 MHz, CDCl₃



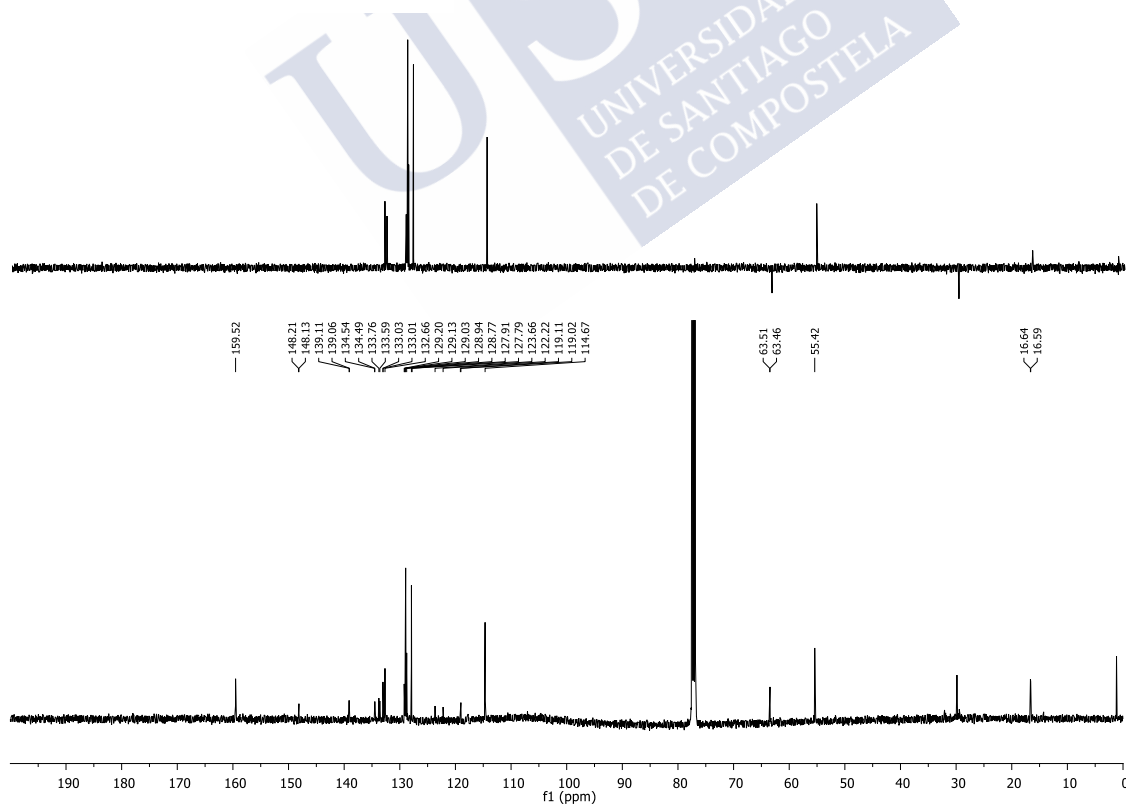
¹³C-RMN, 75 MHz, CDCl₃



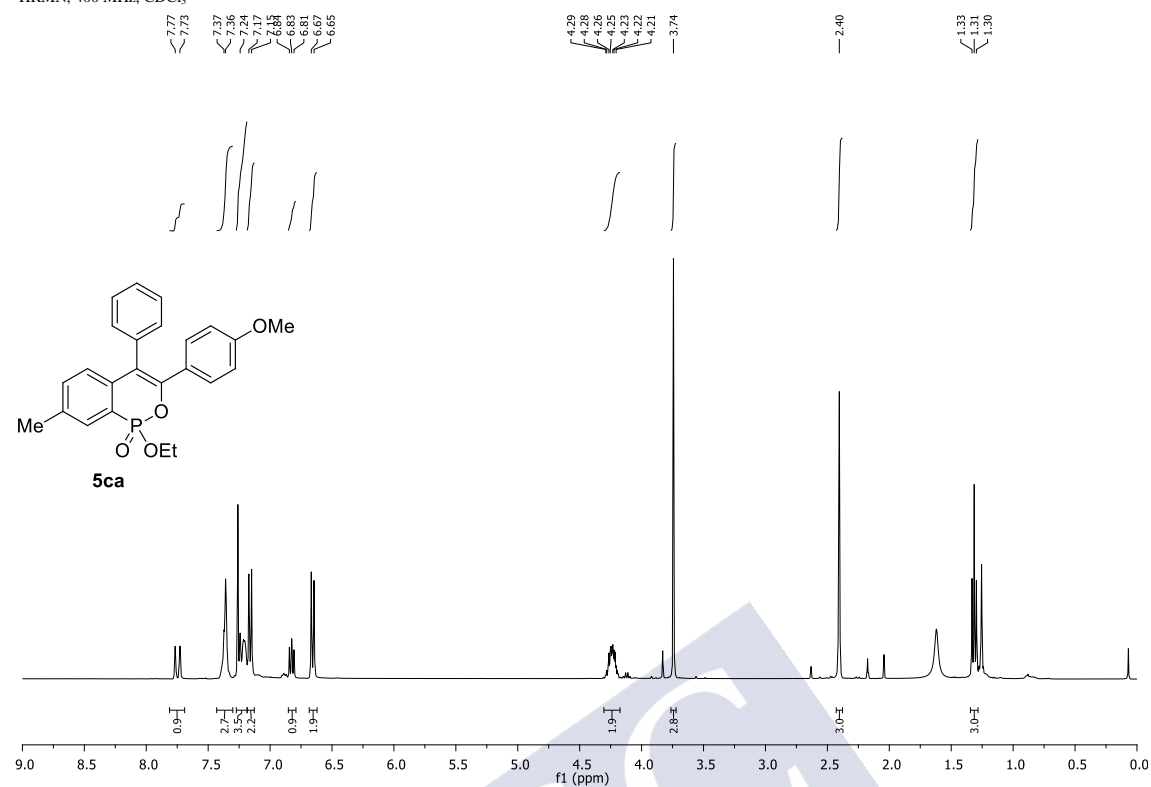




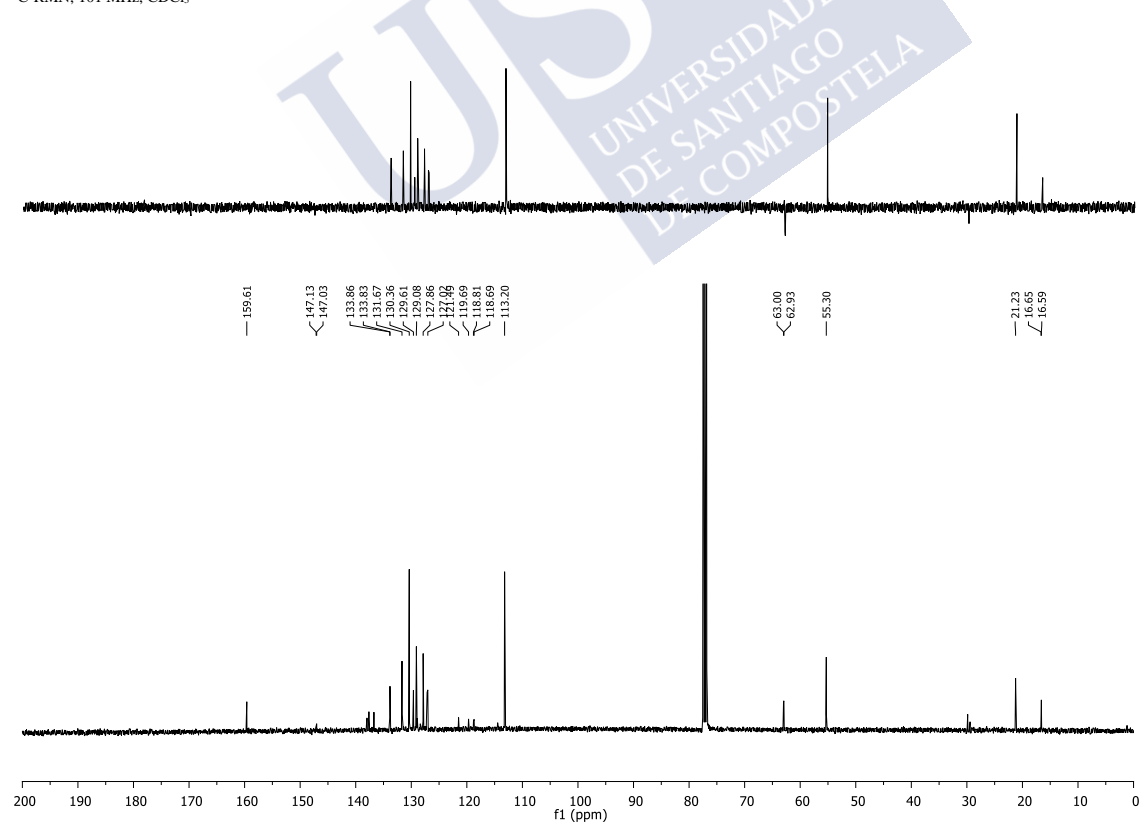
¹³C-RMN, 126 MHz, CDCl₃

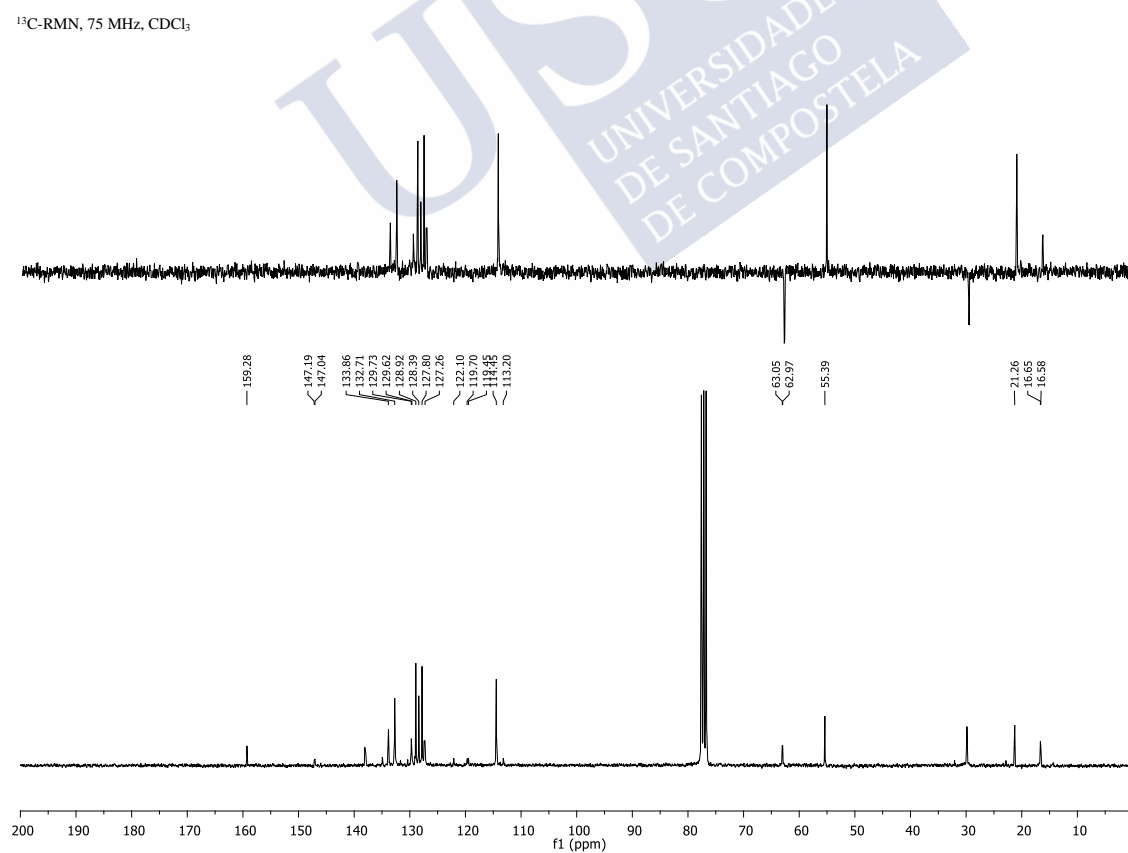
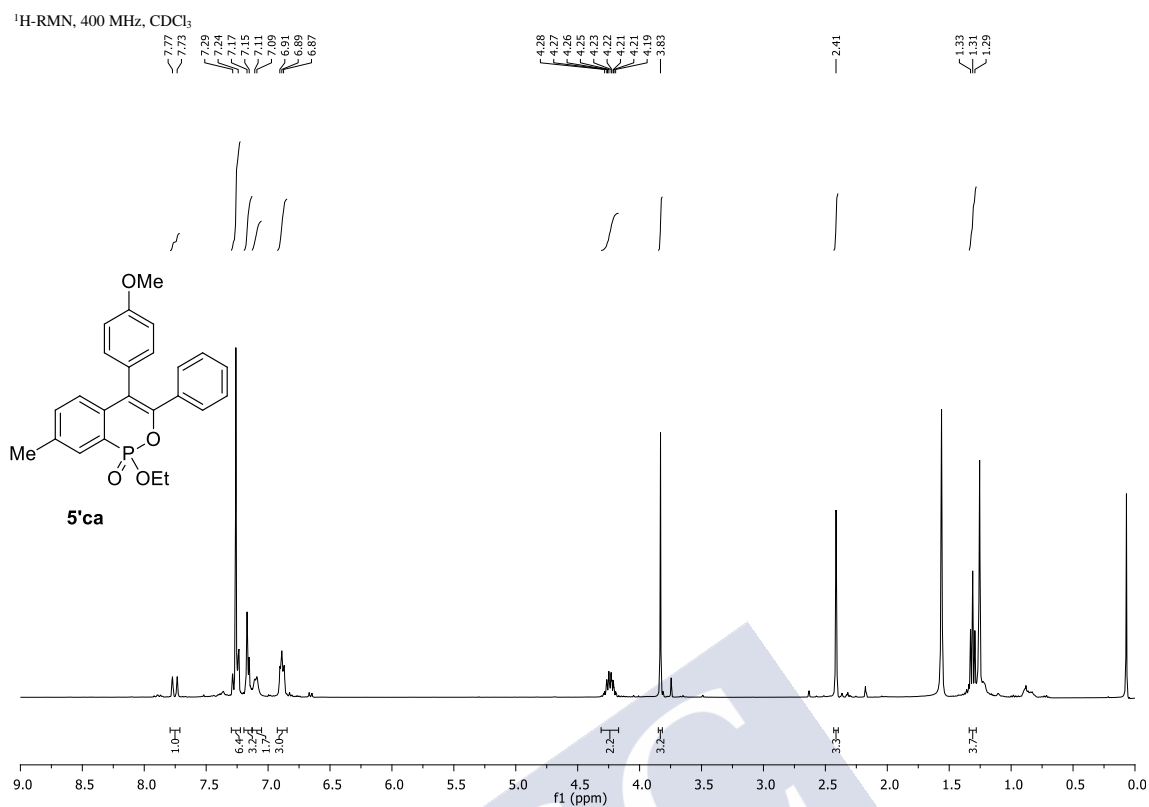


¹H-RMN, 400 MHz, CDCl₃

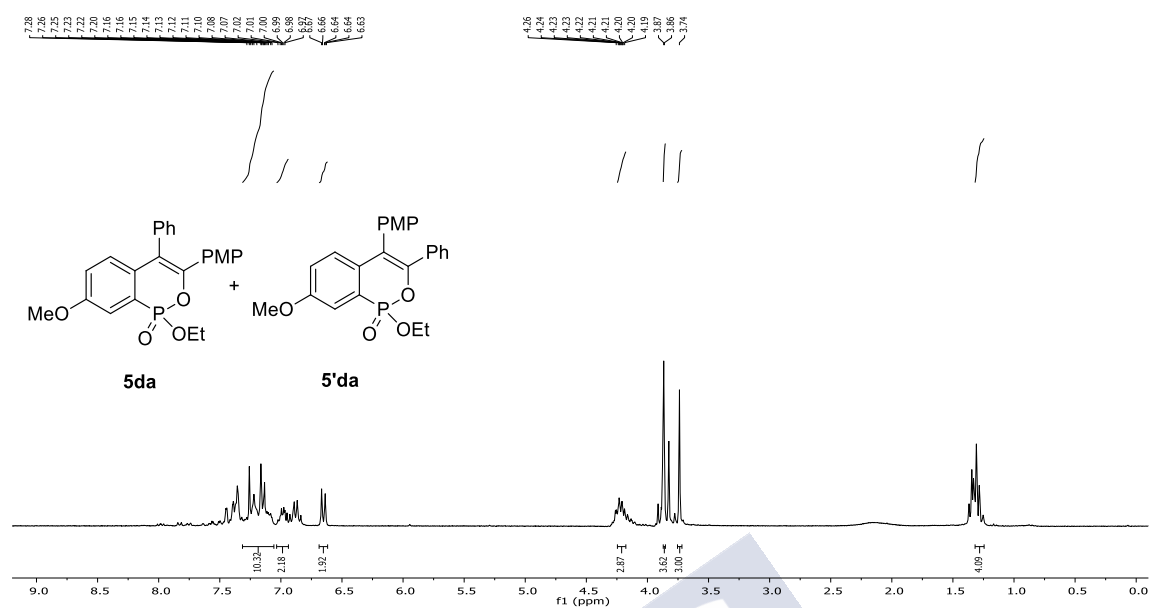


¹³C-RMN, 101 MHz, CDCl₃

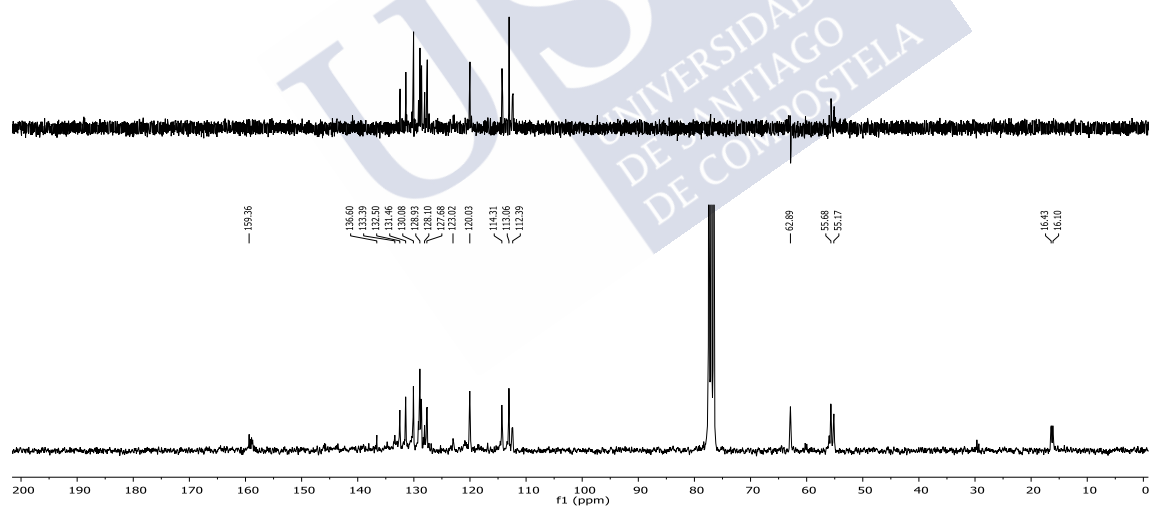


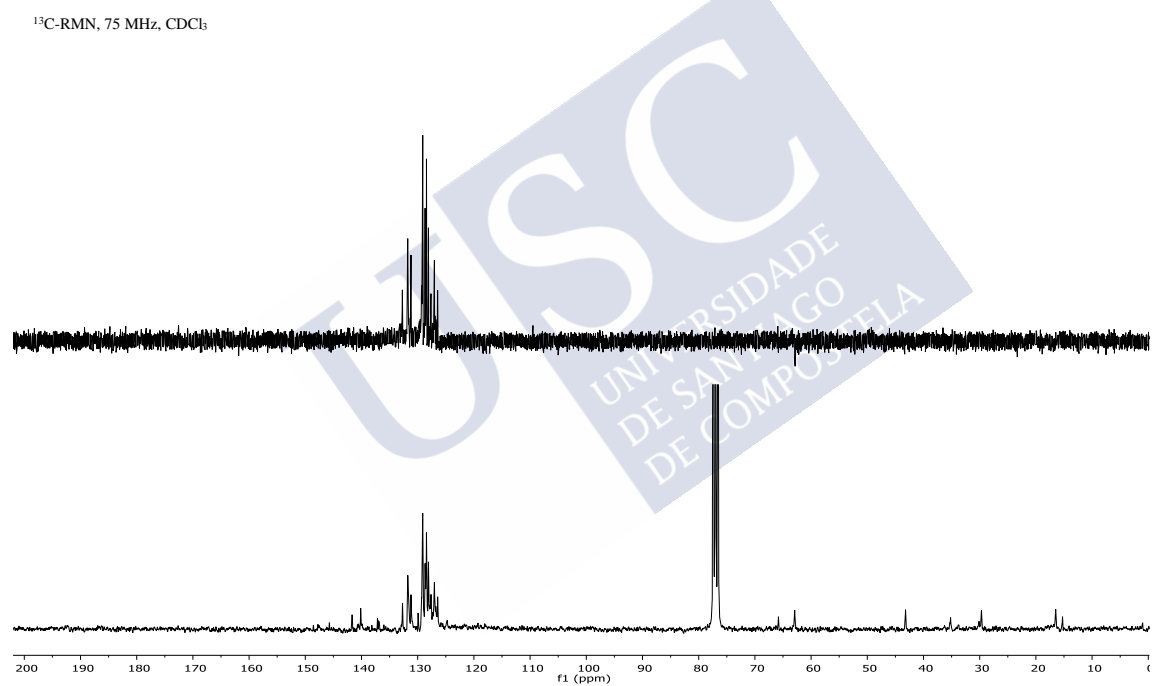
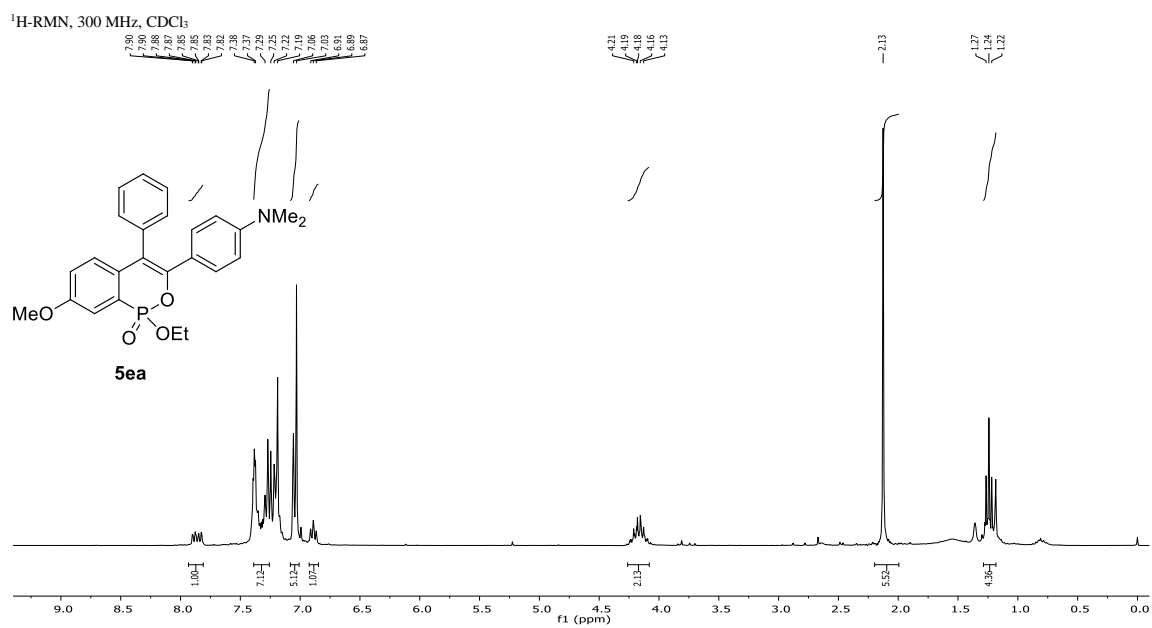


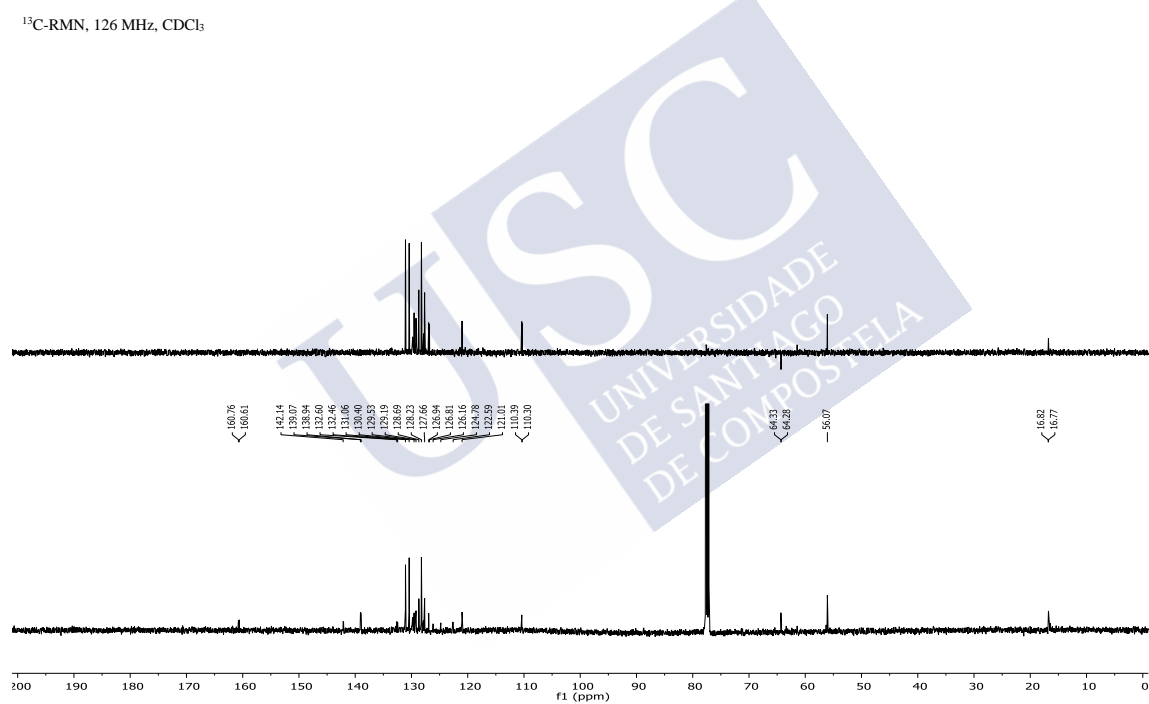
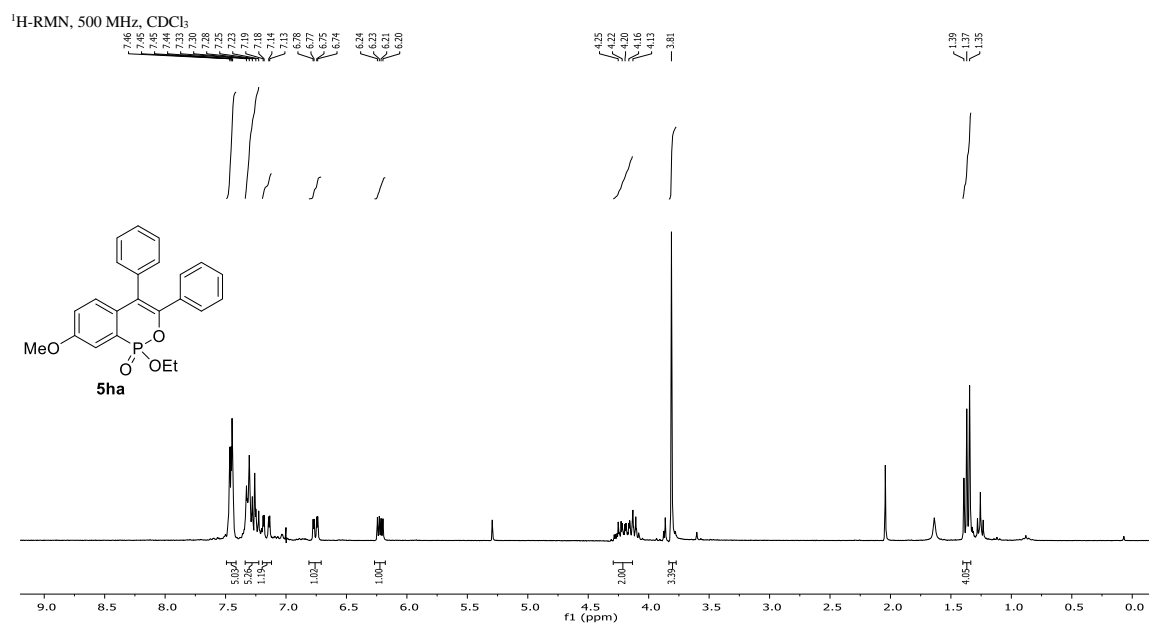
^1H -RMN, 300 MHz, CDCl_3

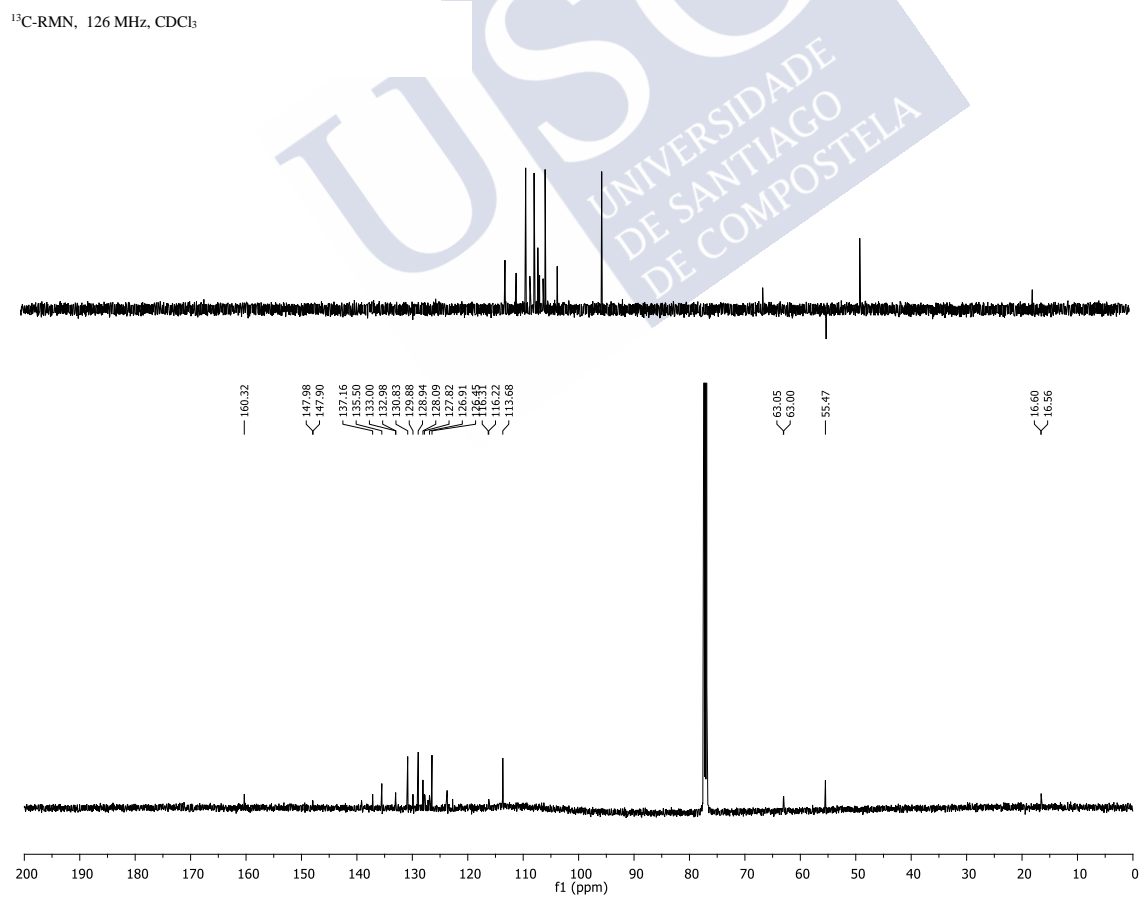
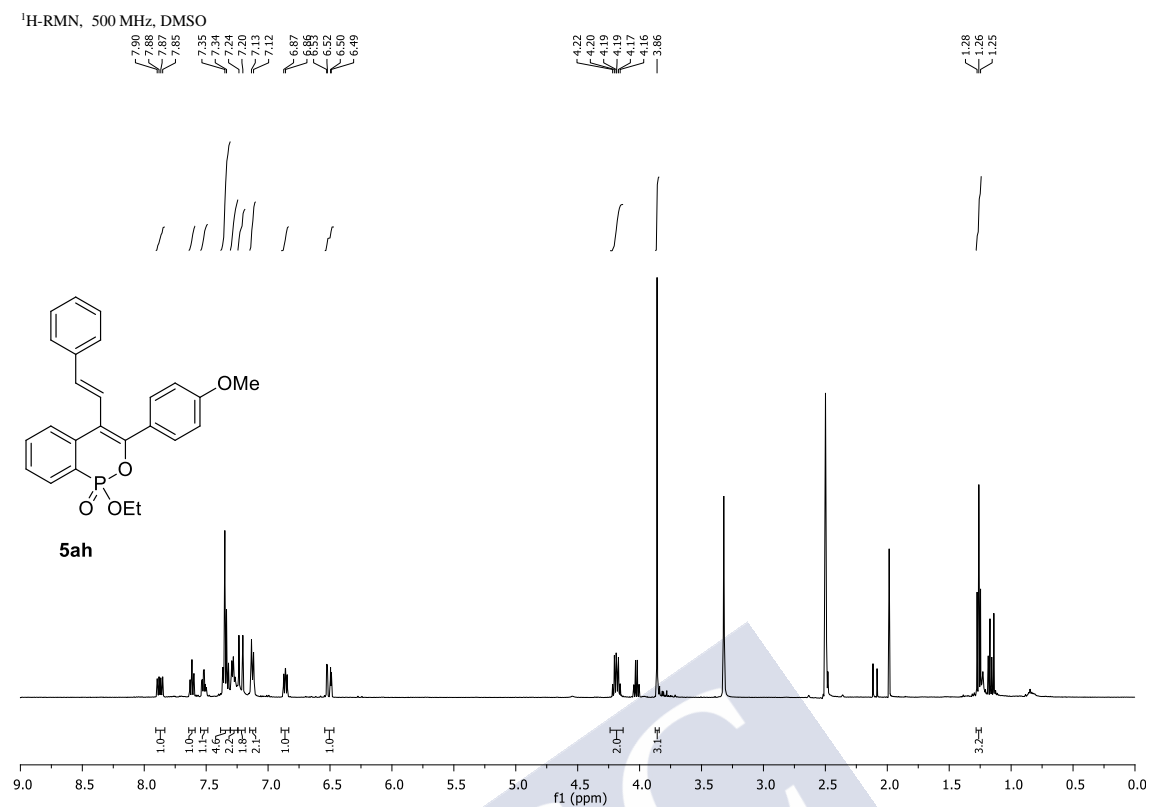


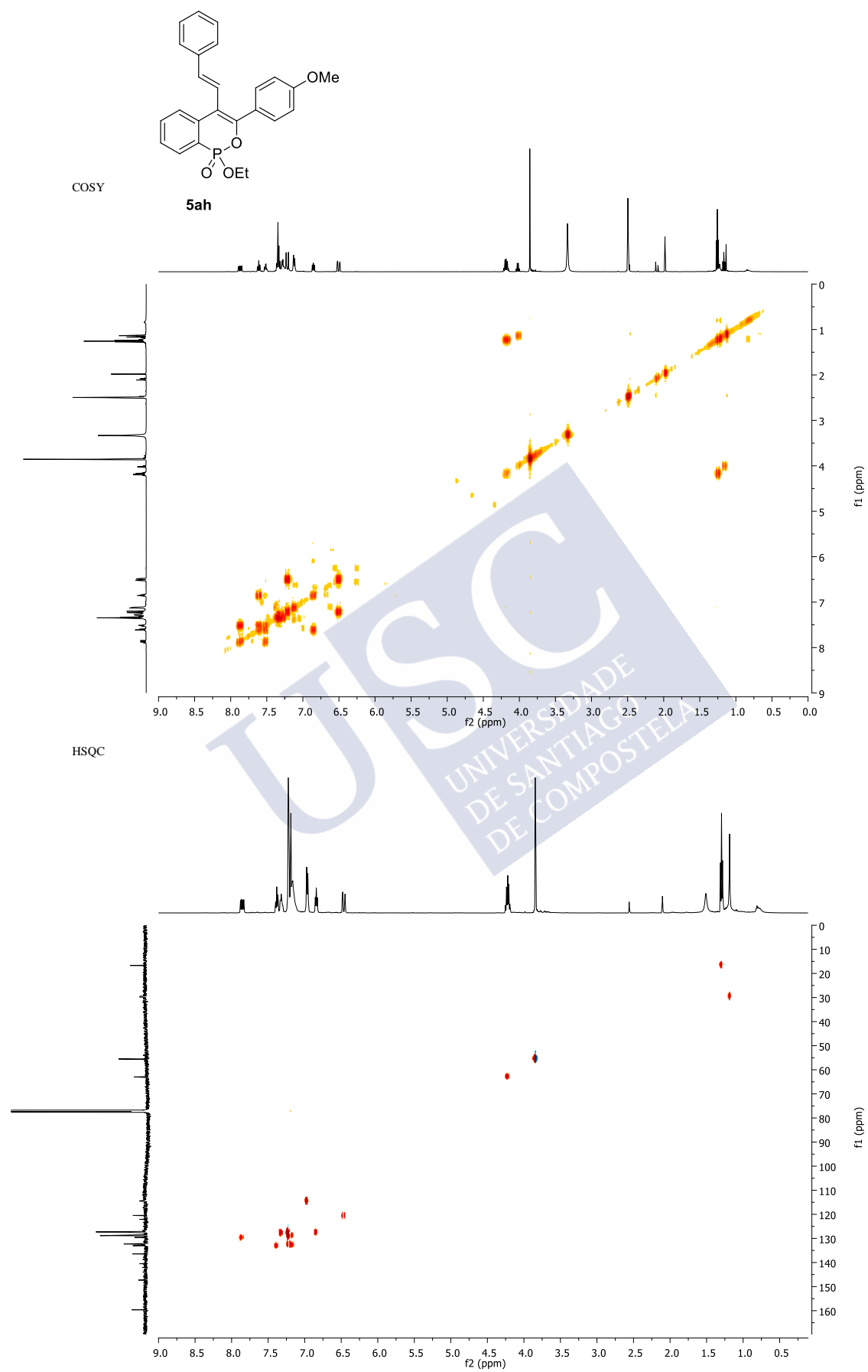
^{13}C -RMN, 75 MHz, CDCl_3

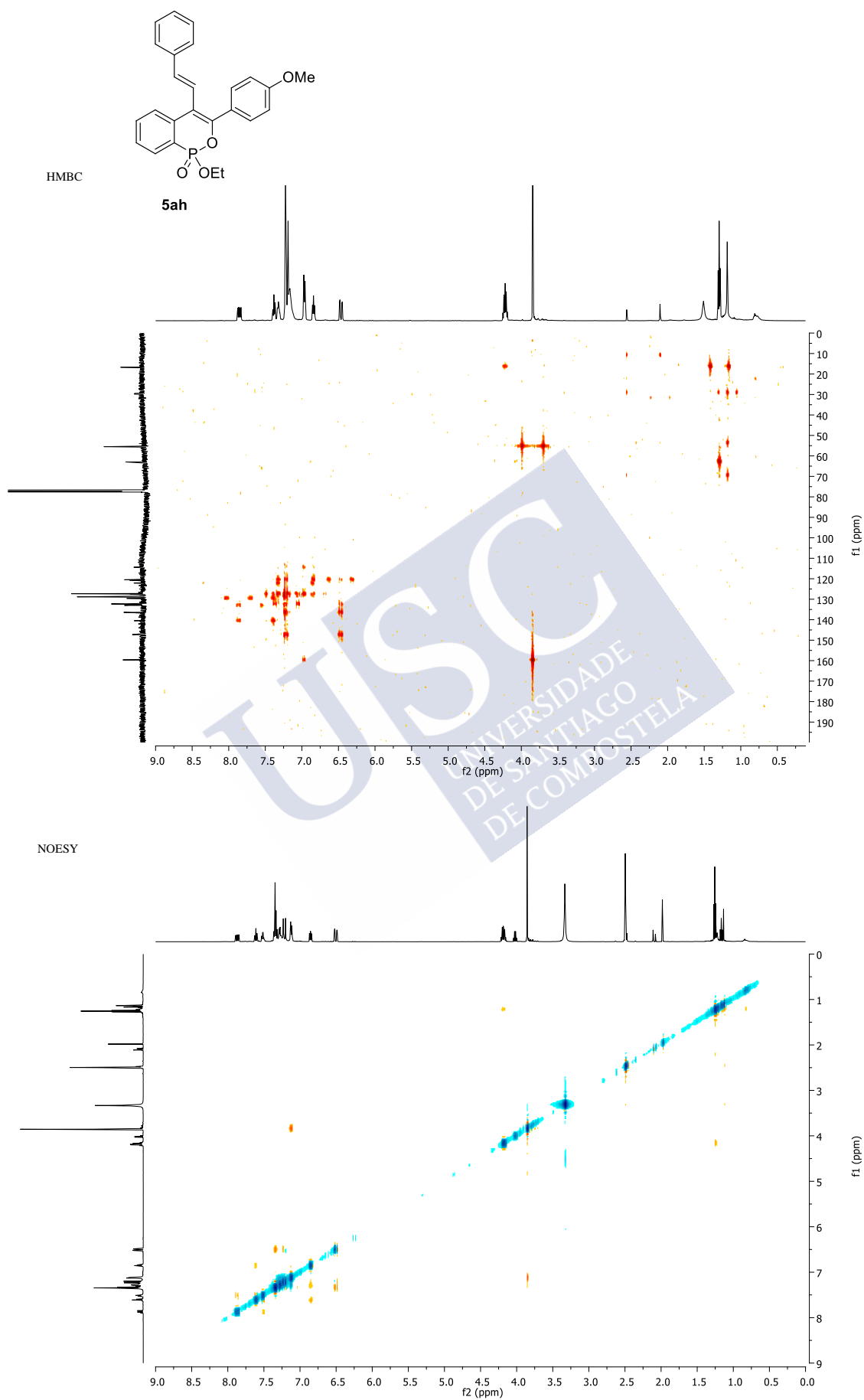


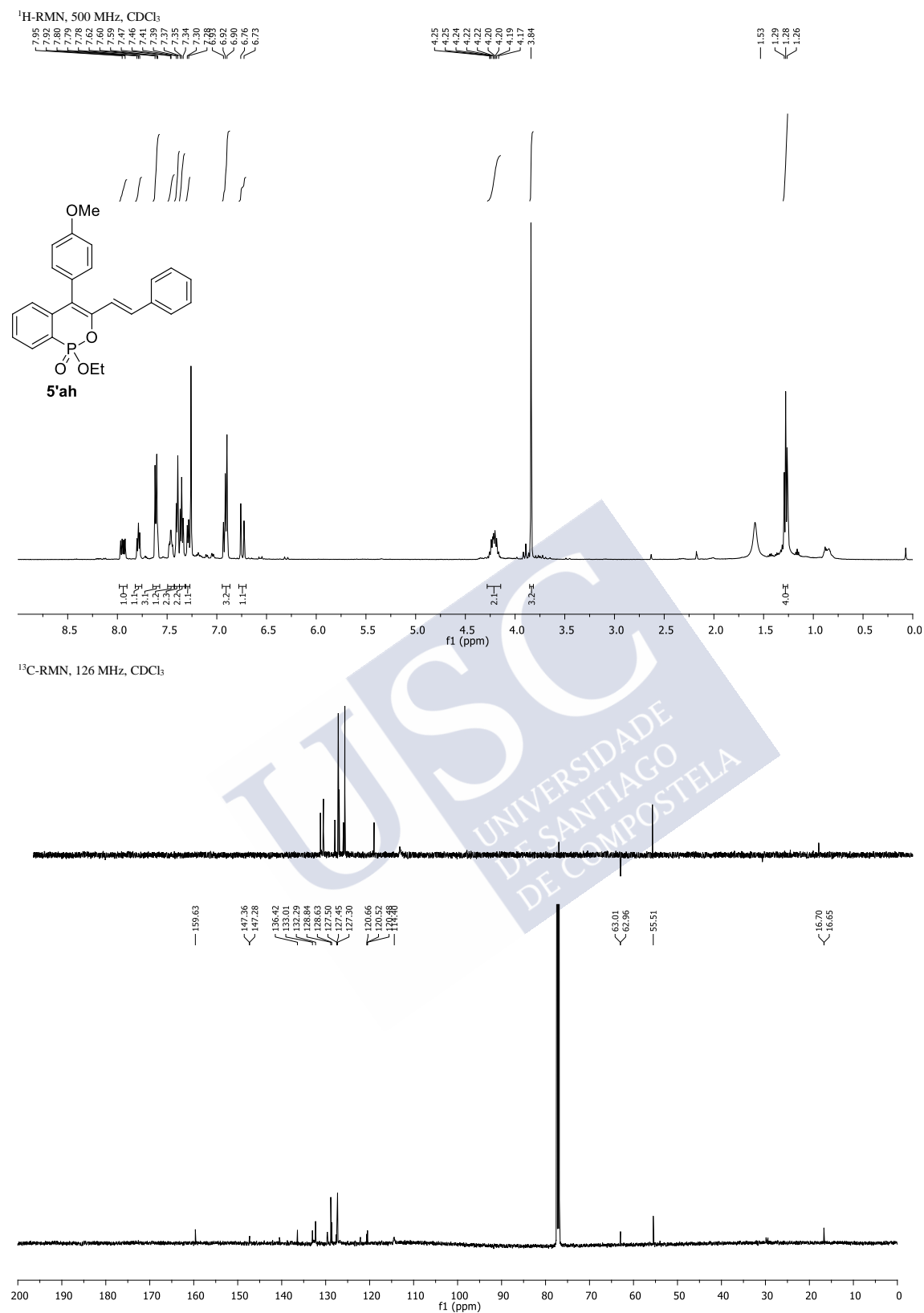


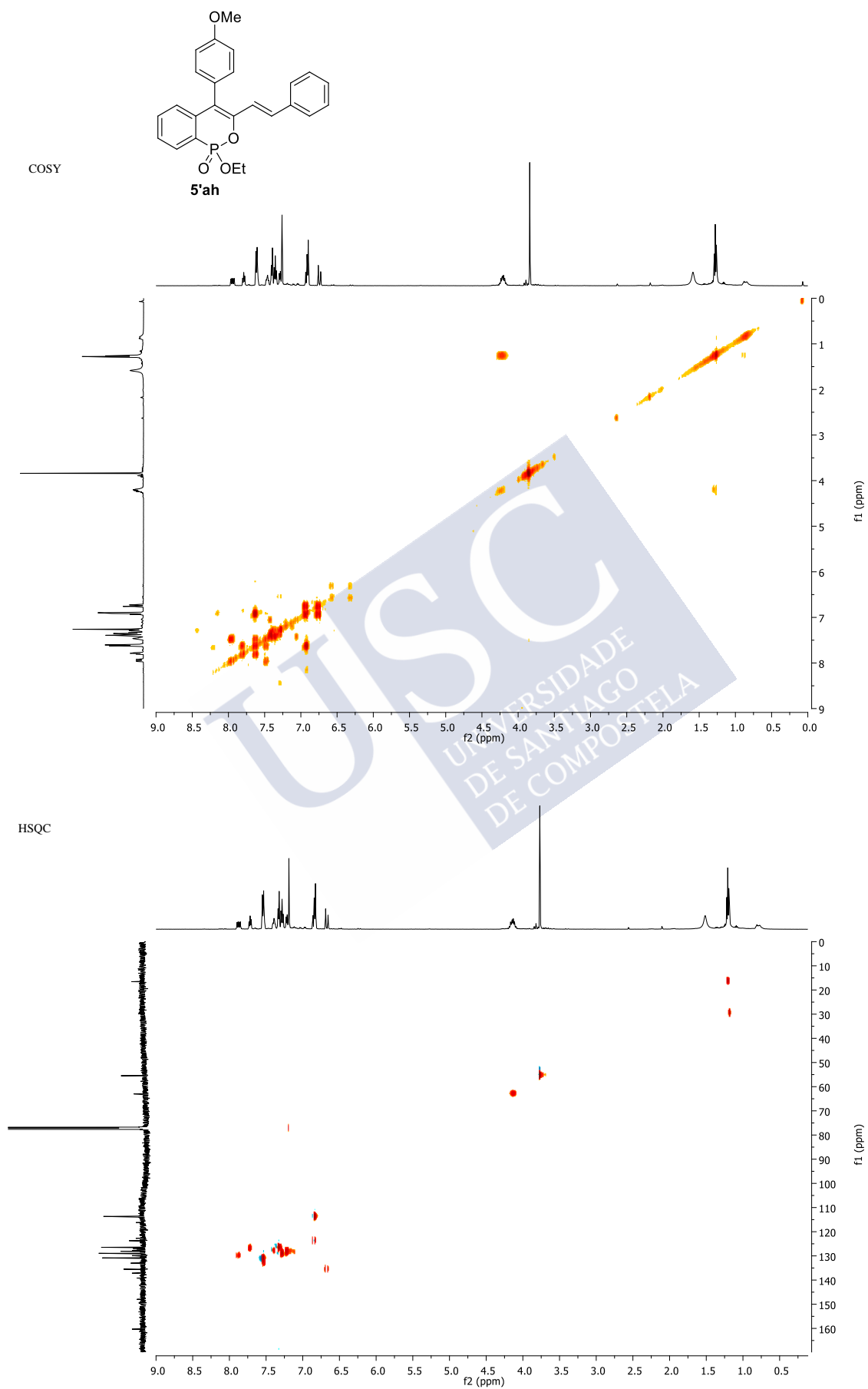


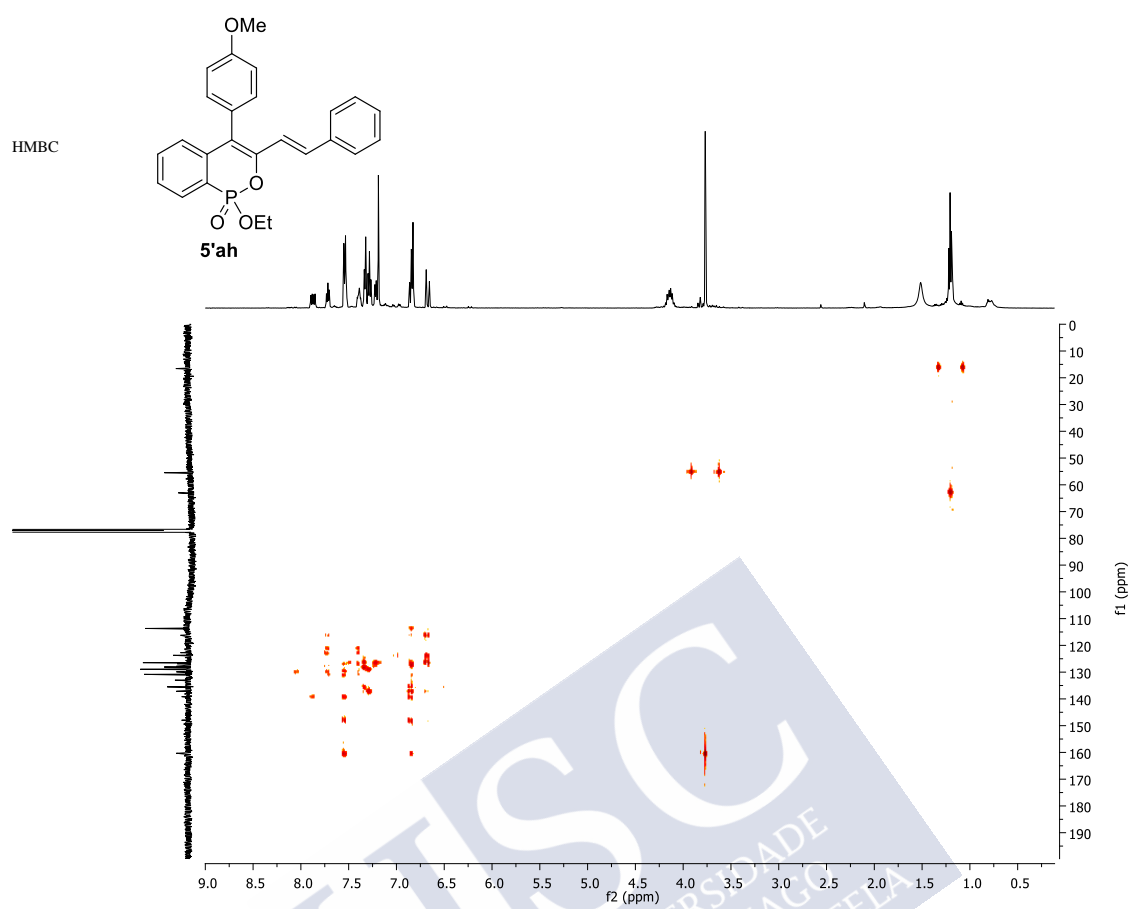




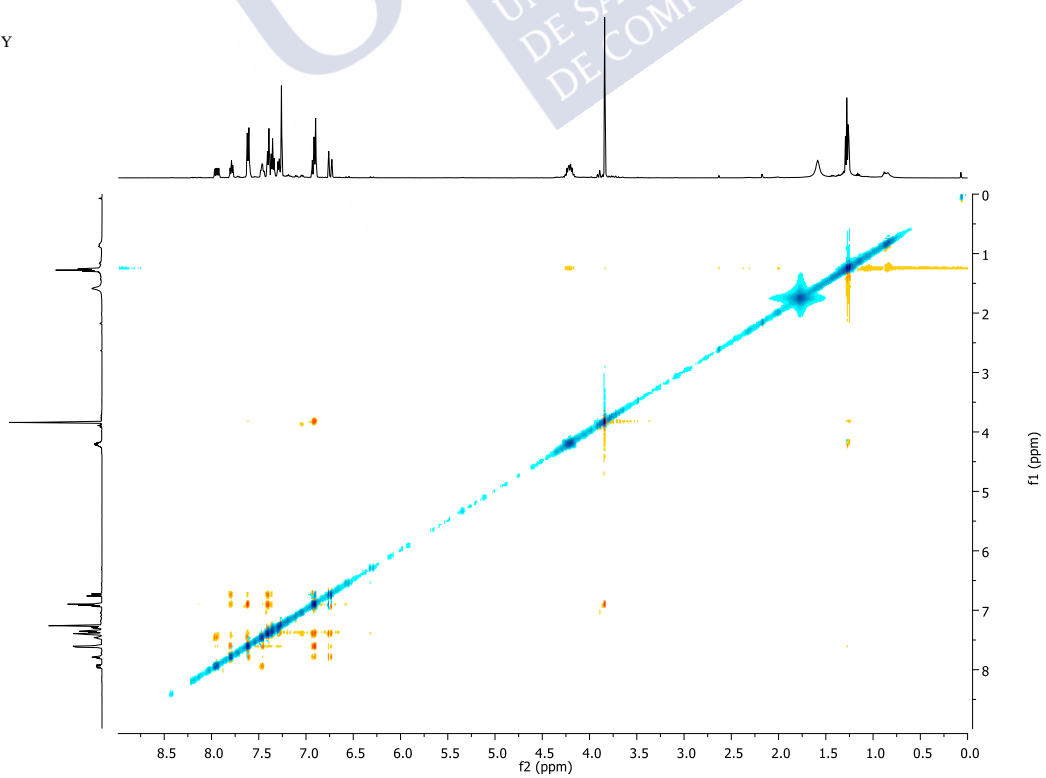


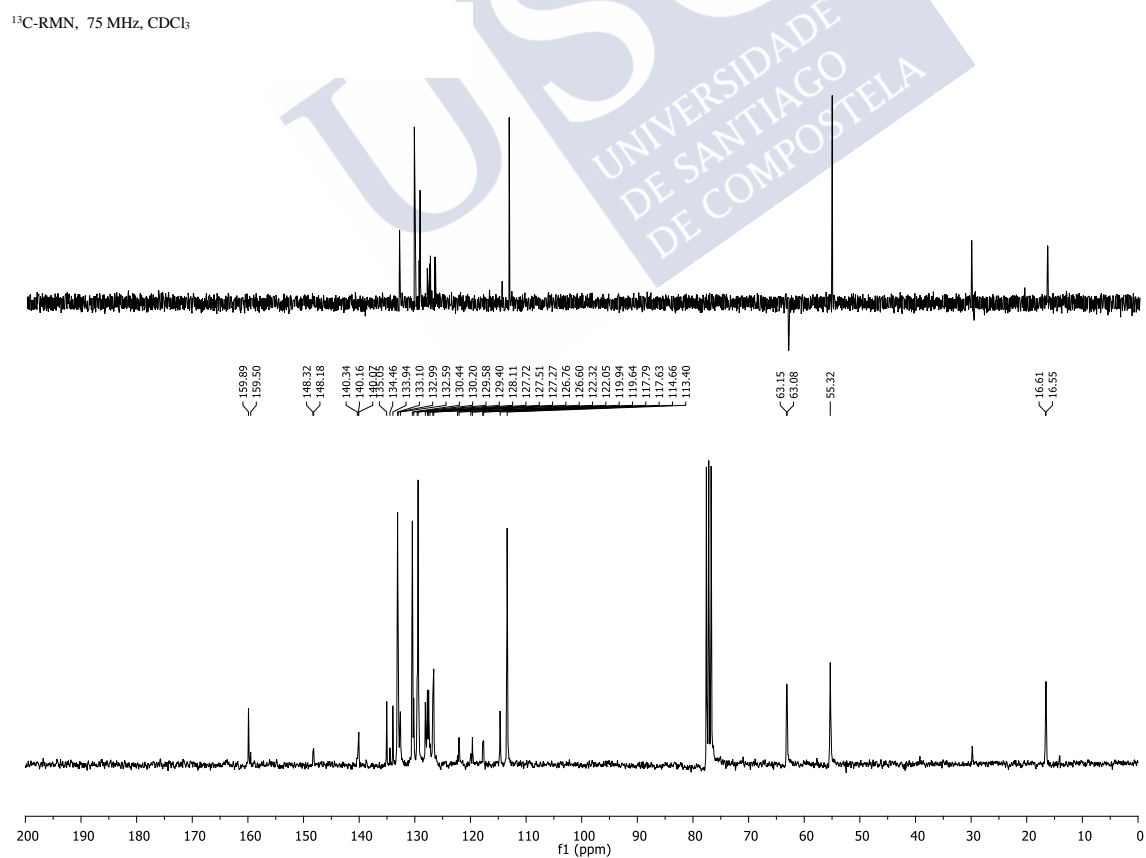
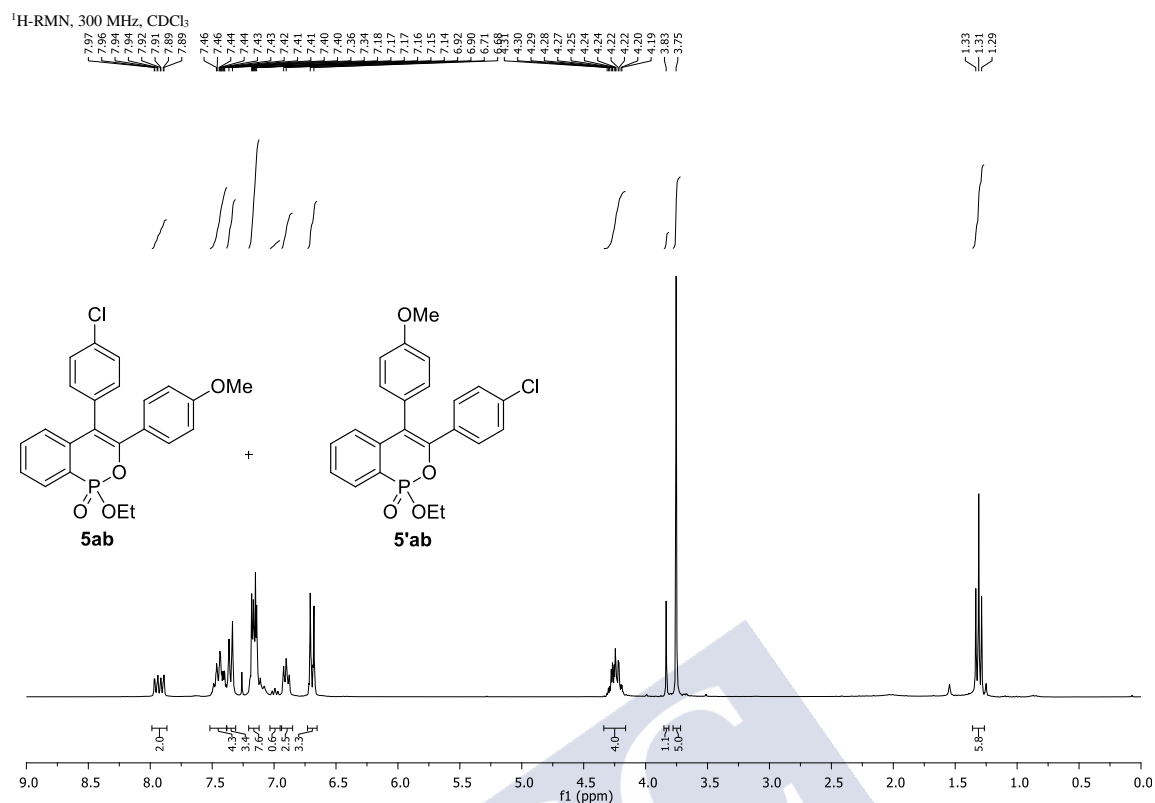




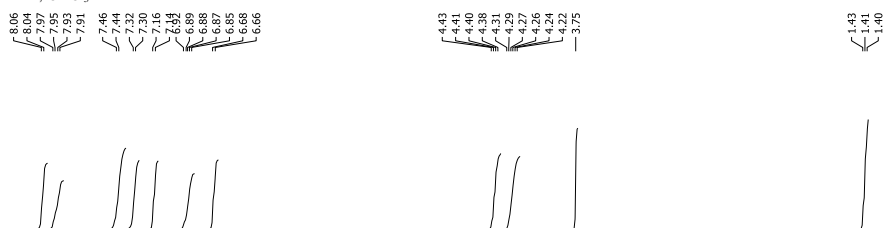


NOESY

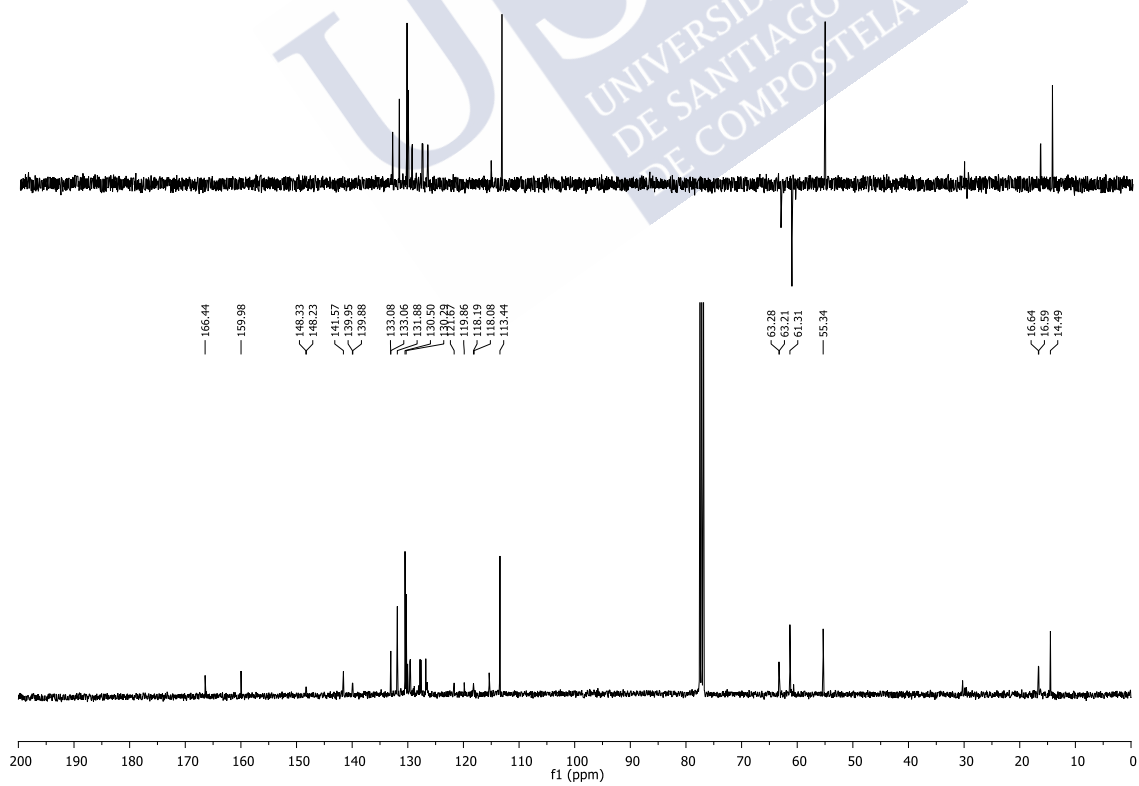


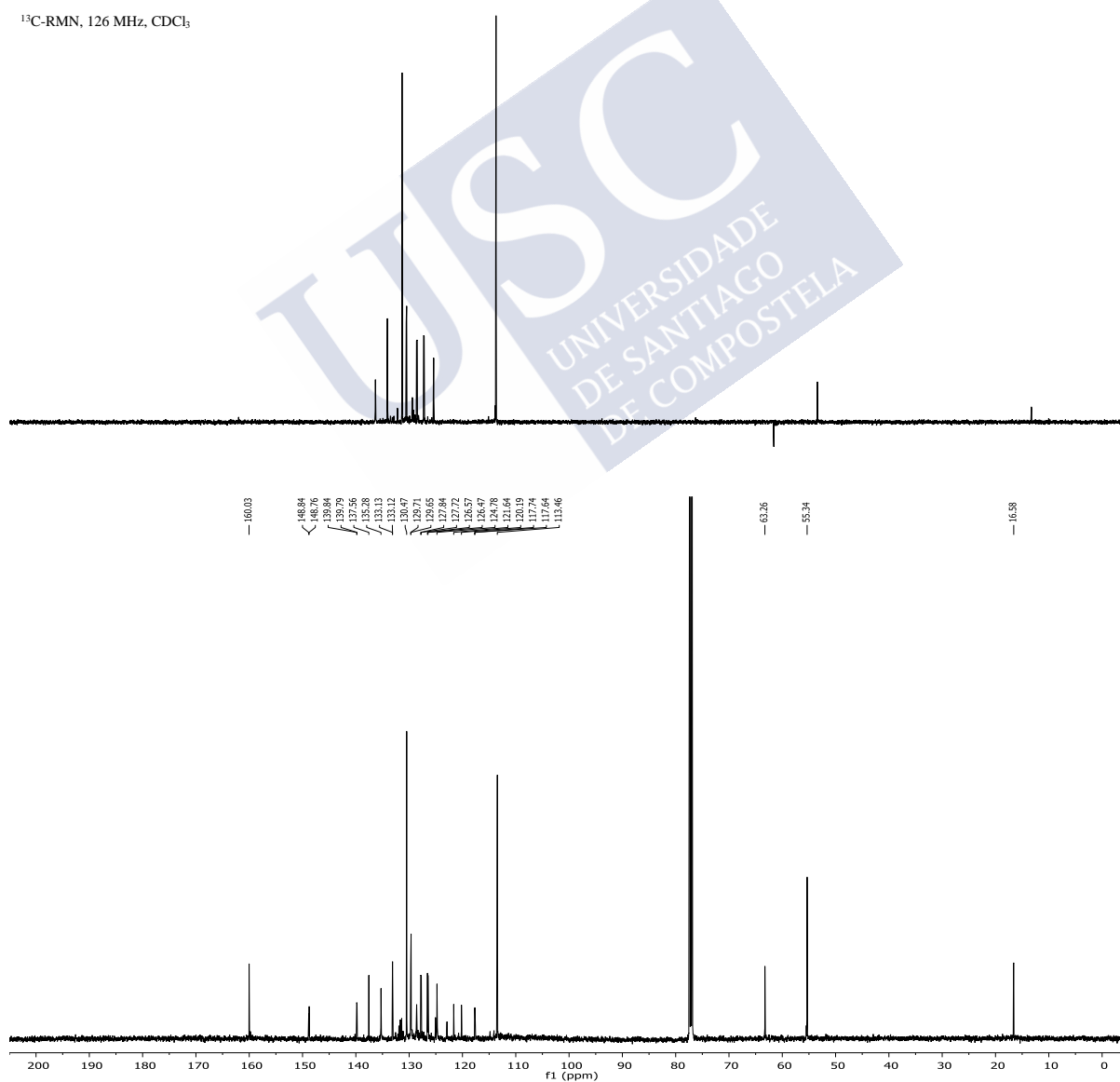
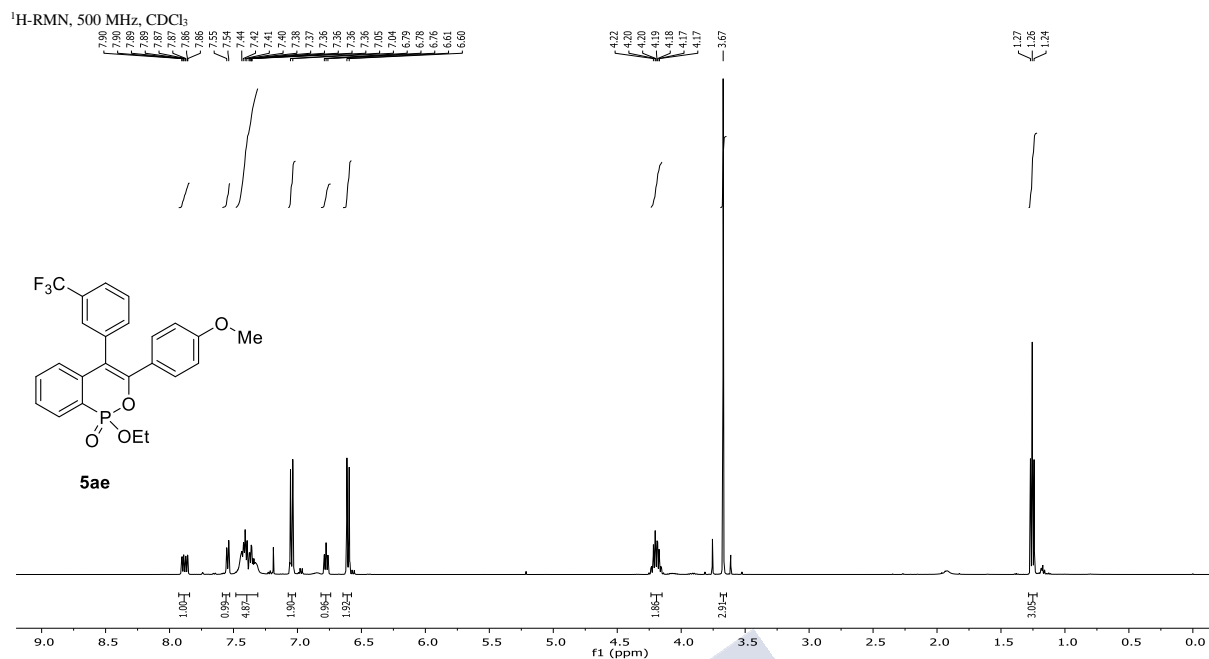


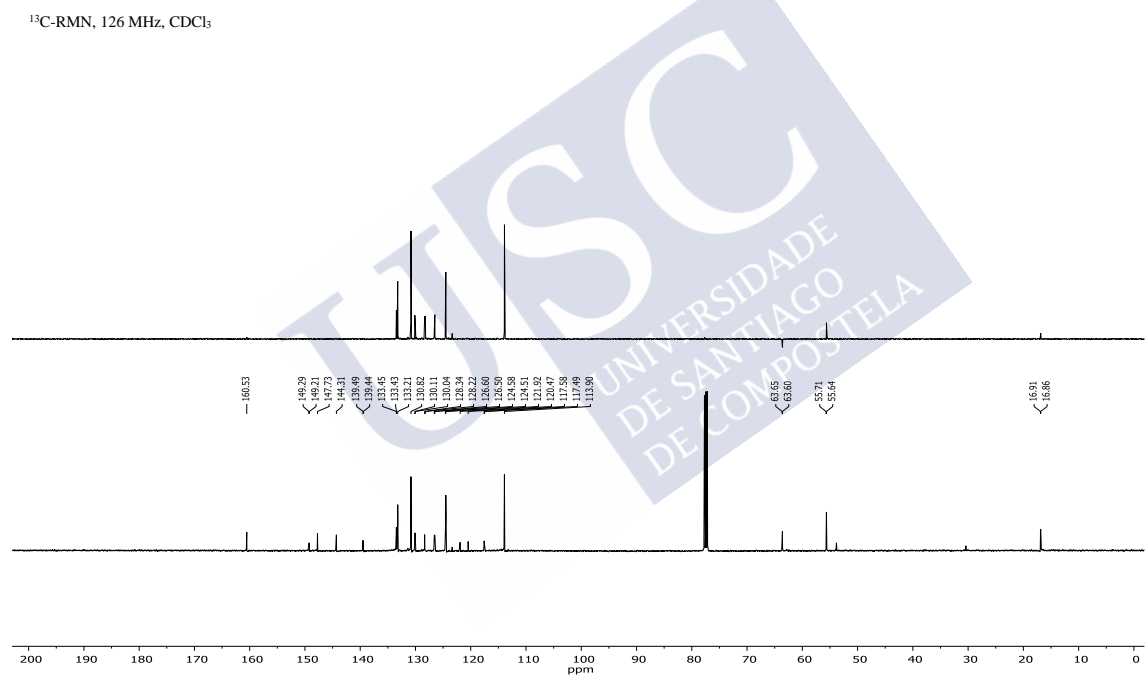
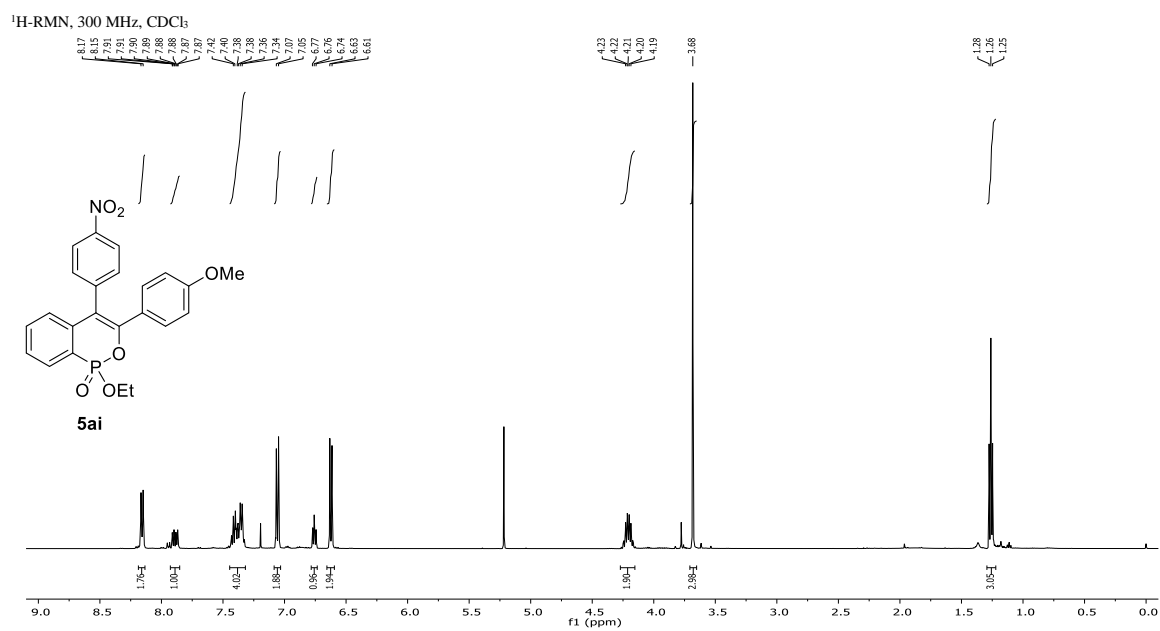
^1H -RMN, 400 MHz, CDCl_3



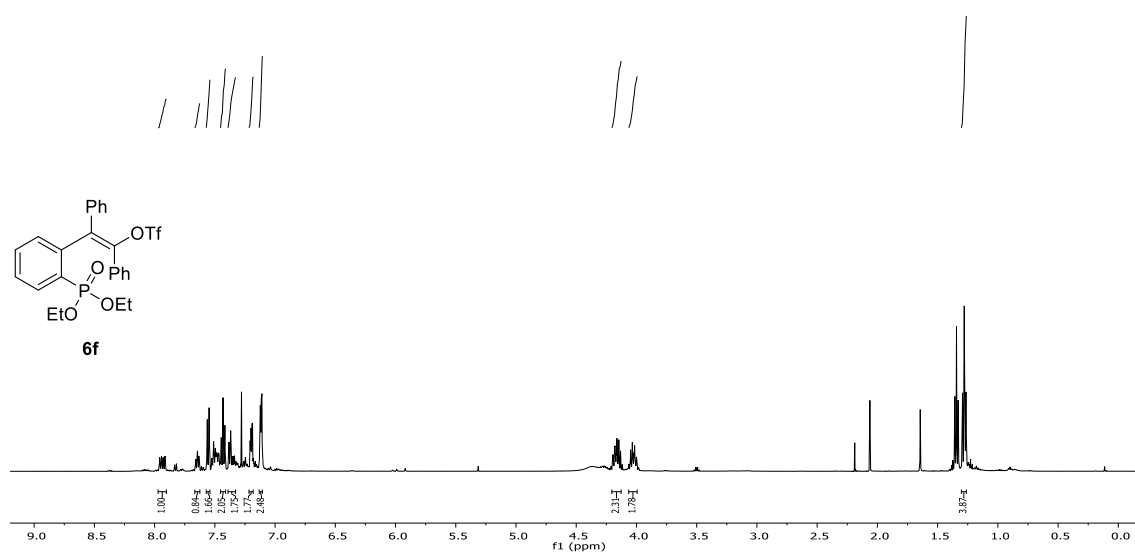
^{13}C -RMN, 101 MHz, CDCl_3



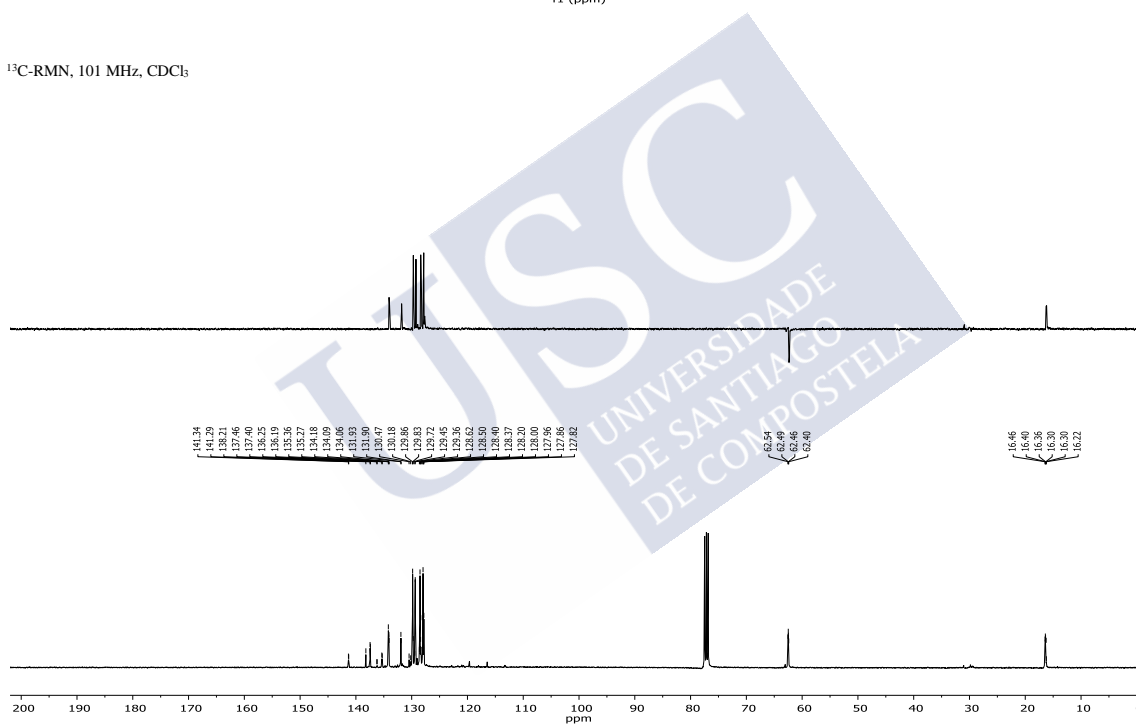




^1H -RMN, 400 MHz, CDCl_3



^{13}C -RMN, 101 MHz, CDCl_3





4.2 REACCIÓN TRICOMPONENTE ENTRE ALENOS, ÉSTERES DE HIDROXILAMINA E B₂(PIN)₂ CATALIZADA POR COBRE

4.2.1 Métodos xerais

Todas as reaccións foron levadas a cabo en atmosfera inerte de argon e empregando disolventes anhidros e desosixenados, agás que se especifique o contrario. Os disolventes secáronse e desgasificáronse usando un sistema de purificación de disolventes *MBRAUN SPS-800 manual* (THF, tolueno, DMF, CH₂Cl₂). Todos os reactivos foron comprados ás compañías Acros Organics Ltd., Aldrich Chemical Co. Ltd., Alfa Aesar, Strem Chemicals Inc., Fluorochem Ltd. ou TCI Europe N.V. e utilizados sen purificación adicional. Os alenos **7g-h** foron adquiridos de Aldrich Chemical Co. Ltd. Os alenos **7a-e**,¹³¹ **7f**,¹³² **7i**,¹³³ e **7l**,¹³¹ as *O*-benzoilhidroxilaminas **8a-c**,¹³⁴ **8d,f**,¹³⁴ **8e**,¹³⁵ **8g**,¹³⁶ e **8h**,¹³⁵ e o dióxido de 1,2-bis(diciclohexilfosfino)etano (dcpeO₂) sintetizáronse tal e como se describe na bibliografía.¹³⁷

As cromatografías en capa fina analíticas realizáronse en placas de aluminio con xel de sílice adherido (60 F₂₅₄ Merck). Os compostos visualizáronse empregando luz ultravioleta cunha lonxitude de onda de 254 nm ou tratando o cromatofolio cunha disolución oxidante (disolución de 1.5 g de KMnO₄, 10 g de KHCO₃ e 1.25 mL dunha disolución acuosa de NaOH (10 % en masa) en 200 mL de H₂O) e calor. As cromatografías en capa fina preparativas leváronse a cabo en placas de vidro de 20 x 20 cm cunha capa de xel de sílice (60 F₂₅₄ Merck) adherida de 1 mm de grosor. As cromatografías en columna fixéronse empregando xel de sílice (60, 230-400 mesh, Merck).

A espectrometría de masas levouse a cabo nun espectrómetro Bruker microTOF. Os experimentos de ¹H-, ¹³C- e ¹¹B-RMN realizáronse en espectrómetros Varian Inova 500 MHz ou Varian Mercury 300 MHz e os desprazamentos químicos están referenciados ao pico residual do disolvente. As constantes de acoplamento (*J*) están dadas en hertz (Hz). As multiplicidades indícase do seguinte xeito: s = singlete, d = dobrete, t = triplete, q = cuadruplete

¹³¹ Liu, J.; Han, Z.; Wang, X.; Wang, Z.; Ding, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15346–15349.

¹³² Velegraki, G.; Stratakis, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8880–8884.

¹³³ Kuang, J.; Ma, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1763–1765.

¹³⁴ Fan, L.; Liu, J.; Bai, L.; Wang, Y.; Luan, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 14257–14261.

¹³⁵ Zhao, H.; Chen, X.; Jiang, H.; Zhang, M. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 539–543.

¹³⁶ Berman, A. M.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5680–5681.

¹³⁷ Garduño, J. A.; García, J. J. *ACS Omega* **2017**, *2*, 2337–2343.

ou como combinación dos mesmos. Os átomos de carbono unidos directamente a boro non se puideron detectar mediante ^{13}C -RMN debido á relaxación cuadrupolar.

4.2.2 Procedementos experimentais e caracterización das substancias de partida

Síntese de β -aminoalquenilboronatos (Procedemento xeral A): Introdúcese un vial con tapón roscado que contén unha barra magnética nunha caixa seca e cárgase con CuCl (0.015 mmol, 0.05 equiv), dcpe (0.018 mmol, 0.06 equiv) e LiO^tBu (0.6 mmol, 2 equiv). Retírase o vial da caixa seca, engádese Ph_3PO (0.018 mmol, 0.06 equiv), púrgase o vial con argon tres veces e engádense 2 mL de THF. Noutro vial, seco e baixo argon, introdúcese o aleno (0.3 mmol, 1 equiv), a amina electrófila (0.45 mmol, 1.5 equiv) e B_2pin_2 (0.45 mmol, 1.5 equiv), púrgase tres veces con argon e engádese 1 mL de THF. A disolución deste último vial engádese sobre a do primeiro e a mestura axítase á temperatura indicada ata que se observe conversión completa por CCF. Unha vez a reacción rematou, engádese 1,3,5-trimetoxibenceno (0.3 mmol, 1 equiv) como patrón interno para determinar o rendemento por ^1H -RMN, dilúese con AcOEt e lávase cunha disolución acuosa saturada de NH_4Cl . A fase acuosa extráese 2 veces con AcOEt e a fase orgánica sécase con Na_2SO_4 anhidro, fíltrase e evapóranse os disolventes nun rotavapor. O produto purifícase mediante cromatografía en columna de xel de sílice, desactivada con Et_3N cando se indique, empregando mesturas de $\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$, AcOEt/hex ou $\text{Et}_2\text{O}/\text{hex}$ como fases móbiles, segundo se indique.

Nos casos nos que o produto non poida ser illado por cromatografía, lévase a cabo unha oxidación segindo o procedemento xeral B.

Síntese de β -aminocetonas mediante oxidación de β -aminoalquenilboronatos (Procedemento xeral B): Tras elaborar a reacción, disólvese o crú en 6 mL dunha mestura de 1:1 $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ e engádese $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (1.05 mmol, 3.5 equiv) e a mestura axítase vigorosamente ata que se observe conversión completa por CCF. Unha vez a reacción rematou, dilúese cunha disolución acuosa saturada de NH_4Cl e extráese 3 veces con Et_2O . A fase orgánica sécase con Na_2SO_4 anhidro, fíltrase e evapóranse os disolventes nun rotavapor. A α -aminocetona resultante purifícase por cromatografía en columna de xel de sílice empregando unha mestura de $\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$ como fase móbil.

Síntese de α -aminoalquenilboronatos (Procedemento xeral C): Introdúcese un vial con tapón roscado que contén unha barra magnética nunha caixa seca e cárgase con CuCl (0.015 mmol, 0.05 equiv), PCy_3 (0.018 mmol, 0.06 equiv) e LiO^tBu (0.6 mmol, 2 equiv). Retírase o

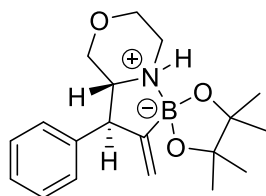
vial da caixa seca, engádense 2 mL de THF e introdúcese nun baño de auga-xeo. Noutro vial, seco e baixo argon, introdúcese o aleno (0.3 mmol, 1 equiv), a amina electrófila (0.45 mmol, 1.5 equiv) e B₂pin₂ (0.45 mmol, 1.5 equiv), púrgase tres veces con argon e engádese 1 mL de THF. A disolución deste último vial engádese, gota a gota, sobre a do primeiro e a mestura axítase a 0 °C ata que se observe conversión completa por CCF. Unha vez a reacción rematou, engádese 1,3,5-trimetoxibenceno (0.3 mmol, 1 equiv) como patrón interno para determinar o rendemento por ¹H-RMN, dilúese con AcOEt e lávase cunha disolución acuosa saturada de NH₄Cl. A fase acuosa extráese 2 veces con AcOEt e a fase orgánica sécase con Na₂SO₄ anhidro, fíltrase e evapóranse os disolventes nun rotavapor. O produto purifícase mediante cromatografía en capa fina preparativa empregando unha mestura 80:20:5 de AcOEt/hex/Et₃N como fase móbil.



4.2.3 Caracterización dos produtos

4.2.3.1 Caracterización dos β -aminoalquenilboronatos **9**

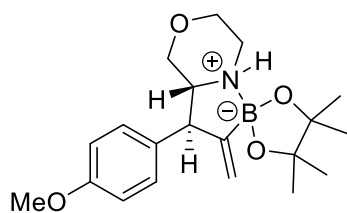
(3*S,3*aR**)-4',4',5',5'-Tetrametil-2-metilen-3-fenilhexahidro-4*H*-1 λ^4 ,8 λ^4 -espiro[[1,2]azaborolo[5,1-*c*][1,4]oxacina-1,2'-[1,3,2]dioxaborolano] (9aa)**



Sintetizado a partir de fenilaleno **7a** e benzoato de morfolina **8a** seguindo o procedemento xeral A a t.a. (3 h de reacción). Aceite incoloro obtido cun 50% de rendemento trala súa purificación mediante cromatografía en columna de xel de sílice desactivada (3% MeOH/Et₂O).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.23 – 7.17 (m, 4H), 7.15 – 7.09 (m, 1H), 5.53 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 3.75 (dt, J = 12.1, 4.3 Hz, 1H), 3.64 – 3.56 (m, 2H), 3.51 (dd, J = 12.2, 3.2 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 12.2, 4.2 Hz, 1H), 3.24 (dt, J = 11.7, 3.7 Hz, 1H), 2.95 (ddd, J = 13.8, 8.3, 3.5 Hz, 1H), 2.84 (ddd, J = 13.8, 5.1, 2.9 Hz, 1H), 1.15 (s, 12H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ 142.0 (C), 129.3 (CH), 128.6 (CH), 126.7 (CH), 123.0 (CH₂), 81.2 (C), 67.7 (CH₂), 66.7 (CH₂), 58.2 (CH), 50.6 (CH), 42.1 (CH₂), 25.6 (CH₃), 25.5 (CH₃). **¹¹B-RMN** (160 MHz, CDCl₃) δ 17.36. **EMAR** (ESI, m/z): calculado para C₁₉H₂₉BNO₃ [M^+ + H]: 330.2235; atopado: 330.2237.

(3*S,3*aR**)-3-(4-Metoxifenil)-4',4',5',5'-tetrametil-2-metilenhexahidro-4*H*-1 λ^4 ,8 λ^4 -espiro[[1,2]azaborolo[5,1-*c*][1,4]oxacina-1,2'-[1,3,2]dioxaborolano] (9ca)**

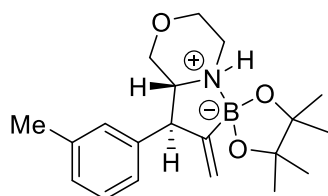


Sintetizado a partir de 1-metoxi-4-(propa-1,2-dien-1-il)benceno **7c** e benzoato de morfolina **8a** seguindo o procedemento xeral A a 70°C (1 h de reacción). Sólido branco obtido cun 57% de rendemento trala súa purificación mediante cromatografía en columna de xel de sílice desactivada (3% MeOH/Et₂O).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.58 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 3.83 (dt, J = 12.0, 3.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.64 (ddd, J = 11.6, 8.5, 2.7 Hz, 2H), 3.58 (dd, J = 12.2, 3.2 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 12.2, 4.0 Hz, 1H), 3.26 (dt, J = 11.7, 3.6 Hz, 1H), 3.01 (ddd, J = 13.8, 8.5, 3.5 Hz, 1H), 2.90 (ddd, J = 13.8, 4.8, 2.9 Hz, 1H), 1.22 (s, 12H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ 158.4 (C), 134.0 (C), 130.3 (2xCH), 122.6 (CH₂), 114.0 (2xCH), 81.0 (C), 67.4 (CH₂), 66.7 (CH₂), 58.3 (CH), 55.3 (CH₃), 49.6 (CH), 41.8

(CH₂), 25.6 (2xCH₃), 25.5(2xCH₃). **¹¹B-RMN** (160 MHz, CDCl₃) δ 16.58. **EMAR** (ESI, m/z): calculado para C₂₀H₃₁BNO₃ [M⁺ + H]: 330.2235; atopado: 330.2238.

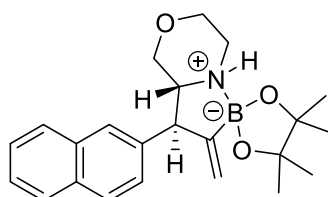
(3*S,3*aR**)-4',4',5',5'-Tetrametil-2-metilen-3-(*m*-tolil)hexahidro-4*H*-1λ⁴,8λ⁴-espiro[[1,2]azaborolo[5,1-*c*][1,4]oxacina-1,2'-[1,3,2]dioxaborolano] (9da)**



Sintetizado a partir de 1-metil-3-(propa-1,2-dien-1-il)benceno **7d** e benzoato de morfolina **8a** seguindo o procedemento xeral A a 70 °C (1 h de reacción). Aceite incoloro obtido cun 74% de rendemento trala súa purificación mediante cromatografía en columna de xel de sílice (1.5% MeOH/Et₂O).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.82 (dd, *J* = 7.9, 4.2 Hz, 1H), 3.69 – 3.62 (m, 2H), 3.58 (dd, *J* = 12.1, 3.0 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 12.1, 4.1 Hz, 1H), 3.33 (dt, *J* = 11.6, 3.4 Hz, 1H), 3.03 (ddd, *J* = 11.9, 8.2, 3.4 Hz, 1H), 2.91 (ddd, *J* = 13.7, 4.9, 2.9 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.22 (s, 12H). **¹³C-RMN, HSQC** (75 MHz, CDCl₃) δ 141.8 (C), 138.1 (C), 129.9 (CH), 128.4 (CH), 127.4 (CH), 126.3 (CH), 123.3 (CH₂), 81.2 (C), 67.9 (CH₂), 66.8 (CH₂), 58.0 (CH), 51.0 (CH), 42.2 (CH₂), 25.5 (4xCH₃), 21.5 (CH₃). **¹¹B-RMN** (160 MHz, CDCl₃) δ 18.57. **EMAR** (ESI, m/z): calculado para C₂₀H₃₁BNO₃ [M⁺ + H]: 344.2392; atopado: 344.2398.

(3*S,3*aR**)-4',4',5',5'-tetrametil-2-metilen-3-(naftalen-2-il)hexahidro-4*H*-1λ⁴,8λ⁴-espiro[[1,2]azaborolo[5,1-*c*][1,4]oxacina-1,2'-[1,3,2]dioxaborolano] (9ea)**

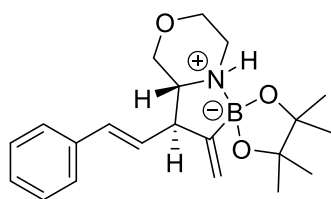


Sintetizado a partir de 2-(propa-1,2-dien-1-il)naftaleno **7e** e benzoato de morfolina **8a** seguindo o procedemento xeral A a 70 °C (1 h de reacción). Aceite incoloro obtido cun 46% de rendemento trala súa purificación mediante cromatografía en columna de xel de sílice deactivada (2% MeOH/Et₂O).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.81 – 7.74 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 3H), 5.63 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 3.92 – 3.83 (m, 2H), 3.66 (ddd, *J* = 11.9, 8.8, 2.8 Hz, 1H), 3.62 – 3.53 (m, 2H), 3.43 (dt, *J* = 11.9, 3.7 Hz, 1H), 3.07 (ddd, *J* = 13.9, 8.9, 3.6 Hz, 1H), 2.94 (ddd, *J* = 13.9, 4.7, 2.8 Hz, 1H), 1.24 (s, 6H), 1.24 (s, 6H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ 139.3 (C), 133.4 (C), 132.5 (C), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.6 (2xCH), 127.2 (CH), 126.0 (CH), 125.5 (CH), 122.7 (CH₂), 80.9 (C), 67.1 (CH₂), 66.5 (CH₂), 57.9 (CH), 50.2 (CH), 41.6

(CH₂), 30.3 (CH), 25.5 (2xCH₃), 25.4 (2xCH₃). ¹¹B-RMN (160 MHz, CDCl₃) δ 16.02. **EMAR** (ESI, m/z): calculado para C₂₃H₃₁BNO₃ [M⁺ + H]: 380.2392; atopado: 380.2390.

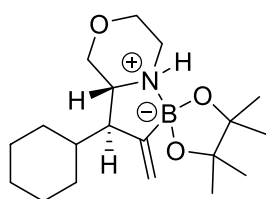
(3S*,3aR*)-4',4',5',5'-Tetrametil-2-metilen-3-((E)-estiril)hexahidro-4H-1λ⁴,8λ⁴-espiro[[1,2]azaborolo[5,1-c][1,4]oxacina-1,2'-[1,3,2]dioxaborolano] (9fa)



Sintetizado a partir de (*E*)-penta-1,3,4-trien-1-ilbenceno **7f** e benzoato de morfolina **8a** seguindo o procedimento xeral A a 70 °C (1 h de reacción). Sólido marrón obtido cun 38% de rendemento trala súa purificación mediante cromatografía en columna de xel de sílice deactivada (1% MeOH/Et₂O).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 7.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.02 (dd, *J* = 15.7, 9.0 Hz, 1H), 3.73 (ddd, *J* = 12.3, 8.7, 4.0 Hz, 2H), 3.64 – 3.56 (m, 2H), 3.26 – 3.19 (m, 1H), 2.97 – 2.86 (m, 2H), 2.80 (ddd, *J* = 13.6, 5.2, 2.9 Hz, 1H), 1.16 (s, 12H). ¹³C-RMN, DEPT (75 MHz, CDCl₃) δ 137.2 (C), 132.9 (CH), 129.7 (CH), 128.6 (2xCH), 127.4 (CH), 126.3 (2xCH), 123.0 (CH₂), 81.1 (C), 67.5 (CH₂), 66.5 (CH₂), 56.6 (CH), 48.7 (CH), 42.0 (CH₂), 25.5 (2xCH₃), 25.4 (2xCH₃). ¹¹B-RMN (160 MHz, CDCl₃) δ 16.73. **EMAR** (ESI, m/z): calculado para C₂₁H₃₁BNO₃ [M⁺ + H]: 356.2392; atopado: 356.2394.

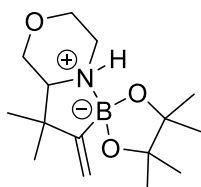
(3S*,3aR*)-3-Ciclohexil-4',4',5',5'-tetrametil-2-metilenhexahidro-4H-1λ⁴,8λ⁴-espiro[[1,2]azaborolo[5,1-c][1,4]oxacina-1,2'-[1,3,2]dioxaborolano] (9ga)



Sintetizado seguindo a partir de ciclohexilaleno **7g** e benzoato de morfolina **8a** o procedimento xeral A a t.a. (5 h de reacción). Sólido branco obtido cun 35% de rendemento trala súa cristalización en Et₂O saturando a atmosfera con pentano.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 5.65 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 11.7, 3.2 Hz, 1H), 3.69 – 3.58 (m, 2H), 3.50 – 3.45 (m, 1H), 3.14 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 3.2 Hz, 1H), 2.85 (t, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.12 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.75 – 1.65 (m, 4H), 1.65 – 1.59 (m, 1H), 1.50 – 1.43 (m, 1H), 1.34 – 0.99 (m, 3 H), 1.21 (s, 6H), 1.19 (s, 6H), 0.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H). ¹³C-RMN, DEPT (75 MHz, CDCl₃) δ 125.2 (CH₂), 81.7 (C), 70.6 (CH₂), 66.9 (CH₂), 54.4 (CH), 51.2 (CH), 44.4 (CH₂), 39.0 (CH), 31.8 (CH₂), 30.4 (CH₂), 26.9 (CH₂), 26.8 (CH₂), 26.7 (CH₂), 25.3 (2xCH₃), 25.1 (2xCH₃). ¹¹B-RMN (160 MHz, CDCl₃) δ 17.33. **EMAR** (ESI, m/z): calculado para C₁₉H₃₅BNO₃ [M⁺ + H]: 336.2705; atopado: 336.2703.

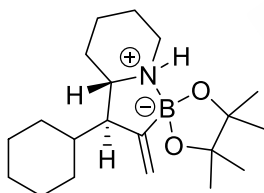
3,3,4',4',5',5'-Hexametil-2-metilenhexahidro-4*H*-1 λ^4 ,8 λ^4 -espiro[[1,2]azaborolo[5,1-*c*][1,4]oxacina-1,2'-[1,3,2]dioxaborolano] (9ha)



Sintetizado a partir de 3-metilbuta-1,2-dieno **7h** e benzoato de morfolina **8a** seguindo o procedemento xeral A a t.a. (5 h de reacción). Aceite incoloro obtido cun 47% de rendemento trala súa purificación mediante cromatografía en columna de xel de sílice (3% MeOH/Et₂O).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 12.0, 3.2 Hz, 1H), 3.87 (dt, J = 12.1, 3.0 Hz, 1H), 3.62 – 3.51 (m, 1H), 3.41 (dd, J = 11.9, 9.5 Hz, 1H), 3.07 – 2.96 (m, 2H), 2.76 (dd, J = 9.6, 3.2 Hz, 1H), 1.20 (s, 12H), 1.10 (s, 3H), 0.94 (s, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ 116.4 (CH₂), 80.4 (C), 67.7 (CH₂), 66.2 (CH₂), 63.5 (CH), 44.5 (CH₂), 40.8 (C), 26.5 (2xCH₃), 26.1 (3xCH₃), 23.74 (CH₃). **¹¹B-RMN** (160 MHz, CDCl₃) δ 16.17. **EMAR** (ESI, m/z): calculado para C₁₅H₂₉BNO₃ [M⁺ + H]: 282.2235; atopado: 282.2237.

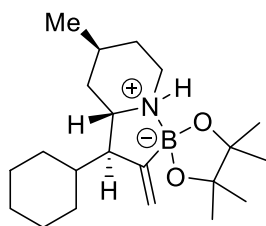
(3*S,3*aR**)-3-cyclohexyl-4',4',5',5'-tetrametil-2-metilenoctahidro-1 λ^4 ,8 λ^4 -espiro[[1,2]azaborolo[1,5-*a*]piridina-1,2'-[1,3,2]dioxaborolano] (9gb)**



Sintetizado a partir de ciclohexilaleno **7g** e benzoato de piperidin-1-ilo **8b** seguindo o procedemento xeral A a t.a. (5 h de reacción). Sólido branco obtido cun 40% de rendemento trala súa precipitación en Et₂O e filtración.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 5.38 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.03 – 2.94 (m, 1H), 2.92 – 2.83 (m, 1H), 2.79 – 2.71 (m, 1H), 2.05 – 1.98 (m, 1H), 1.90 – 1.80 (m, 2H), 1.75 – 1.63 (m, 5H), 1.63 – 1.54 (m, 3H), 1.53 – 1.34 (m, 4H), 1.27 – 0.99 (m, 3H), 1.15 (s, 6 H), 1.12 (s, 6H). **¹³C-RMN** (126 MHz, CDCl₃) δ 116.7 (CH₂), 79.6 (C), 58.2 (CH), 51.0 (CH), 43.1 (CH₂), 40.8 (CH), 31.5 (CH₂), 30.6 (CH₂), 29.8 (CH₂), 27.1 (CH₂), 27.1 (CH₂), 26.8 (CH₂), 26.23 (2xCH₃), 25.7 (2xCH₃), 25.2 (CH₂), 21.5 (CH₂). **¹¹B-RMN** (160 MHz, CDCl₃) δ 11.70. **EMAR** (ESI, m/z): calculado para C₂₀H₃₇BNO₂ [M⁺ + H]: 334.2912; atopado: 334.2913.

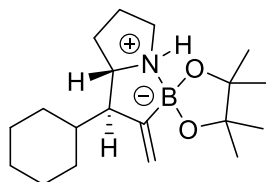
(3*R,3*aS**,5*S**)-3-Ciclohexil-4',4',5,5',5'-pentametil-2-metilenoctahidro-1 λ^4 ,8 λ^4 -espiro[[1,2]azaborolo[1,5-a]piridina-1,2'-[1,3,2]dioxaborolano] (9gc)**



Sintetizado a partir de ciclohexilaleno **1g** e benzoato de 4-metilpiperidin-1-ilo **2c** seguindo o procedemento xeral A a 50 °C (1 h de reacción). Aceite incoloro obtido cun 73% de rendemento trala súa purificación por cromatografía en columna de xel de sílice (1.5% MeOH/Et₂O).

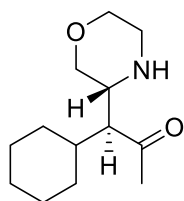
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 5.41 (dd, J = 3.4, 2.2 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 3.39 (ddd, J = 10.8, 5.5, 2.0 Hz, 1H), 2.94 (dt, J = 14.1, 3.3 Hz, 1H), 2.47 (td, J = 13.5, 3.0 Hz, 1H), 2.21 – 2.15 (m, 1H), 1.85 – 1.79 (m, 1H), 1.78 – 1.61 (m, 8H), 1.42 – 1.30 (m, 3H), 1.27 – 1.01 (m, 4H), 1.16 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 3H). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 117.1 (CH₂), 79.4 (C), 55.4 (CH), 47.5 (CH), 41.6 (CH), 41.1 (CH₂), 35.4 (CH₂), 33.2 (CH₂), 32.0 (CH₂), 30.0 (CH₂), 27.4 (CH₂), 27.2 (CH₂), 26.8 (CH₂), 25.73 (2xCH₃), 25.2 (2xCH₃), 24.6 (CH), 22.0 (CH₃). **¹¹B-RMN** (160 MHz, CDCl₃) δ 11.05. **EMAR** (ESI, m/z): calculado para C₂₁H₃₉BNO₂ [M⁺ + H]: 348.3068; atopado: 348.3066.

(3*S,3*aR**)-3-ciclohexil-4',4',5',5'-tetrametil-2-metilenhexahidro-2*H*-1 λ^4 ,7 λ^4 -espiro[pirrolo[2,1-*e*][1,2]azaborolo-1,2'-[1,3,2]dioxaborolano] (9ge)**



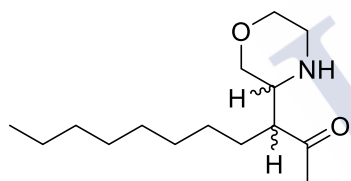
Sintetizado a partir de ciclohexilaleno **1g** e benzoato de pirrolidina **8d** seguindo o procedemento xeral A a 50 °C (1 h de reacción). Aceite incoloro obtido cun 43% de rendemento trala súa purificación por cromatografía en columna de xel de sílice (3% MeOH/Et₂O).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 5.37 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.57 (ddd, J = 9.2, 6.5, 2.8 Hz, 1H), 3.15 (ddd, J = 11.8, 9.9, 6.9 Hz, 1H), 2.99 (ddd, J = 11.7, 8.1, 3.2 Hz, 1H), 1.93 – 1.84 (m, 2H), 1.83 – 1.74 (m, 3H), 1.71 – 1.63 (m, 3H), 1.63 – 1.57 (m, 1H), 1.53 – 1.45 (m, 1H), 1.43 – 1.35 (m, 1H), 1.28 – 1.04 (m, 3H), 1.17 (s, 6H), 1.14 (s, 6H), 0.89 – 0.73 (m, 2H). **¹³C-RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl₃) δ 118.2 (CH₂), 80.0 (C), 63.3 (CH), 56.3 (CH), 46.2 (CH₂), 39.4 (CH), 32.3 (CH₂), 31.8 (CH₂), 31.6 (CH₂), 26.8 (CH₂), 26.6 (CH₂), 26.4 (CH₂), 25.8 (CH₂), 25.3 (2xCH₃), 24.8 (2xCH₃). **¹¹B-RMN** (160 MHz, CDCl₃) δ 10.78. **EMAR** (ESI, m/z): calculado para C₁₉H₃₅BNO₂ [M⁺ + H]: 320.2755; atopado: 320.2760.

4.2.3.2 Caracterización das β -aminocetonas ramificadas **10****(S*)-1-Ciclohexil-1-((R*)-morfolin-3-il)propan-2-ona (13ga)**

Sintetizado a partir do produto **9ga** cru (75% de rendimento por ^1H -RMN) seguindo o procedemento xeral B. Aceite incoloro obtido cun 68% de rendimento trala súa purificación por cromatografía en columna de xel de sílice (3% MeOH/Et₂O).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3.86 – 3.81 (m, 1H), 3.76 (dt, J = 11.2, 2.7 Hz, 1H), 3.47 – 3.36 (m, 1H), 3.22 – 3.10 (m, 2H), 2.88 (dd, J = 10.0, 3.1 Hz, 2H), 2.44 – 2.38 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.90 – 1.51 (m, 4H), 1.38 – 0.87 (m, 6H). **^{13}C -RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ 212.5 (C), 71.3 (CH₂), 67.9 (CH₂), 59.7 (CH), 53.7 (CH), 46.1 (CH₂), 37.1 (CH), 34.1 (CH₃), 31.6 (CH₂), 30.2 (CH₂), 26.5 (CH₂), 26.3 (2xCH₂). **EMAR** (ESI, m/z): calculado para C₁₃H₂₄NO₂ [M⁺ + H]: 226.1802; atopado: 226.1804.

(S*)-3-((R*)-Morfolin-3-il)undecan-2-ona (13ia) + (S*)-3-((S*)-morfolin-3-il)undecan-2-ona (13'ia)

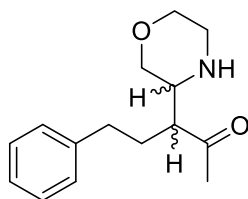
Sintetizado a partir do produto **9ia** cru (98% de rendimento por ^1H -RMN) seguindo o procedemento xeral B. Aceite incoloro obtido cun 75% de rendimento combinado como unha mestura 80:20 trala súa purificación por cromatografía en columna de xel de sílice (50% AcOEt/hexano).*

^1H -RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 3.84 (dd, J = 11.1, 3.1 Hz, 1H **10ia**), 3.78 – 3.72 (m, 1H **10ia** + 1H **10'ia**), 3.67 (dd, J = 11.1, 3.0 Hz, 1H **10'ia**), 3.49 – 3.45 (m, 1H **10'ia**), 3.43 (td, J = 11.0, 2.9 Hz, 1H, **10ia**), 3.29 (dd, J = 11.1, 9.5 Hz, 1H **10'ia**), 3.20 (dd, J = 11.1, 9.7 Hz, 1H **10ia**), 3.00 (ddd, J = 9.6, 8.5, 3.1 Hz, 1H **10ia**), 2.95 (ddd, J = 9.4, 6.4, 2.9 Hz, 1H **10'ia**), 2.92 – 2.86 (m, 1H **10ia** + 1H **10'ia**), 2.82 (dt, J = 12.6, 2.5 Hz, 1H **10ia**), 2.52 (ddd, J = 10.3, 6.4, 4.0 Hz, 1H **10'ia**), 2.45 (td, J = 8.7, 4.4 Hz, 1H **10ia**), 2.17 (s, 3H **10'ia**), 2.16 (s, 3H **10ia**), 1.70 – 1.61 (m, 1H **10'ia**), 1.60 – 1.43 (m, 2H **10ia** + 1H **10'ia**), 1.32 – 1.13 (m, 12H **10ia** + 12H **10'ia**), 0.86 (t, J = 7.0 Hz, 3H **10ia** + 3H **10'ia**). **^{13}C -RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl₃) δ 211.9 (C **10ia**), 211.5 (C **10'ia**), 70.9 (CH₂ **10ia**), 70.6 (CH₂ **10'ia**), 67.9 (CH₂ **10ia**), 67.7 (CH₂ **10'ia**), 55.9 (CH **10'ia**), 55.6 (CH **10ia**), 55.3 (CH **10ia**), 54.6 (CH **10'ia**), 46.2 (CH₂ **10'ia**), 45.9 (CH₂ **10ia**), 31.9 (CH₂ **10ia** + **10'ia**), 30.4 (CH₃ **10'ia**), 30.4 (CH₃ **10ia**), 29.9 (CH₂ **10ia** + **10'ia**), 29.5 (CH₂ **10'ia**), 29.4 (CH₂ **10ia**), 29.3 (CH₂ **10'ia**), 29.3 (CH₂ **10ia**), 28.7 (CH₂ **10ia**), 27.9

(CH₂ **10'ia**), 27.8 (CH₂ **10'ia**), 27.2 (CH₂ **10ia**), 22.7 (CH₂ **10ia** + **10'ia**), 14.2 (CH₂ **10ia** + **10'ia**). **EMAR** (ESI, m/z): calculado para C₁₅H₃₀NO₂ [M⁺ + H]: 256.2271; atopado: 256.2273.

**Isomeriza en disolución ata acadar unha mestura 50:50.*

(S*)-3-(R*)-Morfolin-3-il)-5-fenilpentan-2-ona (13la) + (S*)-3-((S*)-morfolin-3-il)-5-fenilpentan-2-ona (13'la)



Sintetizado a partir do produto **9la** cru (91% de rendemento por ¹H-RMN) seguindo o procedemento xeral B. Aceite incoloro obtido como unha mestura 50:50 trala súa purificación por cromatografía en columna de xel de sílice (80% AcOEt/hexano) cun 82% de rendemento conxunto.

Puideron separarse os dous diastereoisómeros mediante unha cromatografía en columna adicional en xel de sílice (80% AcOEt/hexano) e caracterizarse independentemente.*

** Isomerizan en disolución ata acadar unha mestura 50:50.*

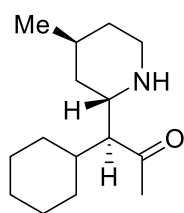
(S)-3-((R*)-Morfolin-3-il)-5-fenilpentan-2-ona (13la)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34 – 7.13 (m, 5H), 3.76 (dt, *J* = 11.1, 2.8 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 11.1, 2.9 Hz, 1H), 3.53 – 3.42 (m, 1H), 3.31 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.05 – 2.94 (m, 1H), 2.93 – 2.86 (m, 2H), 2.65 – 2.43 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.15 – 1.98 (m, 1H), 1.91 – 1.80 (m, 1H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ 211.1 (C), 141.3 (C), 128.6 (2xCH), 128.5 (2xCH), 126.3 (CH), 70.5 (CH₂), 67.7 (CH₂), 56.0 (CH), 53.9 (CH), 46.2 (CH₂), 33.9 (CH₂), 31.6 (CH₃), 29.4 (CH₂). **EMAR** (ESI, m/z): calculado para C₁₅H₂₂NO₂ [M⁺ + H]: 248.1645; atopado: 248.1650.

(S*)-3-((S*)-Morfolin-3-il)-5-fenilpentan-2-ona (13'la)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3.87 (dd, *J* = 11.1, 2.9 Hz, 1H), 3.83 – 3.72 (m, 2H), 3.45 (td, *J* = 10.8, 3.4 Hz, 1H), 3.23 (dd, *J* = 11.0, 9.8 Hz, 1H), 3.08 (td, *J* = 10.0, 9.1, 2.9 Hz, 1H), 2.99 – 2.82 (m, 2H), 2.68 – 2.43 (m, 2H), 2.20 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H), 2.02 – 1.80 (m, 3H), 1.73 (s, 1H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ 211.5 (C), 141.1 (C), 128.7 (2xCH), 128.4 (2xCH), 126.4 (CH), 70.8 (CH₂), 67.9 (CH₂), 55.7 (CH), 54.7 (CH), 46.0 (CH₂), 33.5 (CH₂), 30.6 (CH₃), 30.3 (CH₂). **EMAR** (ESI, m/z): calculado para C₁₅H₂₂NO₂ [M⁺ + H]: 248.1645; atopado: 248.1647.

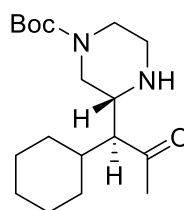
(S*)-1-Ciclohexil-1-((2S*,4S*)-4-metilpiperidin-2-il)propan-2-ona (13gc)



Sintetizado a partir do produto **9gd** cru (85% de rendimento por ^1H -RMN) seguindo o procedemento xeral B. Aceite incoloro obtido cun 75% de rendimento trala súa purificación por cromatografía en columna de xel de sílice (3% MeOH/Et₂O).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3.74 (s, 1H), 3.29 (td, J = 8.7, 3.7 Hz, 1H), 2.95 – 2.84 (m, 2H), 2.69 (dd, J = 8.4, 6.0 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.08 – 1.94 (m, 1H), 1.88 – 1.42 (m, 9H), 1.40 – 1.09 (m, 6H), 1.05 (d, J = 7.1 Hz, 3H). **^{13}C -RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ 213.5 (C), 60.9 (CH), 50.5 (CH), 41.1 (CH₂), 37.6 (CH), 35.8 (CH₂), 34.4 (CH₃), 32.3 (CH₂), 32.0 (CH₂), 29.2 (CH₂), 26.9 (CH₂), 26.6 (CH₂), 26.5 (CH₂), 25.8 (CH), 18.8 (CH₃). **EMAR** (ESI, m/z): calculado para C₁₅H₂₈NO [M^+ + H]: 238.2165; atopado: 238.2168.

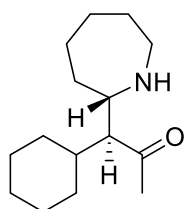
(R*)-3-((S*)-1-Ciclohexil-2-oxopropil)piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo (13gd)



Sintetizado a partir do produto **9gd** cru (71% de rendimento por ^1H -RMN) seguindo o procedemento xeral B. Aceite incoloro obtido cun 57% de rendimento trala súa purificación por cromatografía en columna de xel de sílice (3% MeOH/Et₂O).

^1H -RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 4.13 – 3.79 (m, 2H), 3.56 – 3.26 (m, 1H), 2.98 – 2.87 (m, 2H), 2.80 – 2.62 (m, 2H), 2.47 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.85 – 1.60 (m, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.33 – 0.95 (m, 6H). **^{13}C -RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl₃) δ 212.9 (C), 154.7 (C), 79.9 (C), 60.6 (CH), 54.1 (CH), 45.6 (CH₂), 37.4 (CH), 31.7 (2xCH₂), 28.5 (3xCH₃), 26.7 (CH₂), 26.5 (CH₂), 26.4 (3xCH₂). **EMAR** (ESI, m/z): calculado para C₁₈H₃₃N₂O₃ [M^+ + H]: 325.2486; atopado: 325.2488.

(S*)-1-((S*)-Acepan-2-il)-1-ciclohexilpropan-2-ona (13gf)



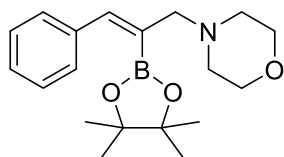
Sintetizado a partir do produto **9ge** cru (67% de rendimento por ^1H -RMN) seguindo o procedemento xeral B. Aceite incoloro obtido cun 55% de rendimento trala súa purificación por cromatografía en columna de xel de sílice (1.5% MeOH/Et₂O).

^1H -RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 2.97 (ddd, J = 10.6, 7.3, 3.6 Hz, 1H), 2.89 (ddd, J = 14.0, 7.0, 4.2 Hz, 1H), 2.68 (ddd, J = 14.1, 7.6, 4.2 Hz, 1H), 2.39 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.85 (ddt, J = 13.3, 6.5, 3.4 Hz, 2H), 1.80 – 1.60 (m, 7H), 1.60 – 1.50 (m, 3H), 1.20 – 1.03 (m, 4H).

¹³C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl₃) δ 214.1 (C), 64.6 (CH), 57.2 (CH), 47.1 (CH₂), 37.9 (CH), 35.3 (CH₂), 34.1 (CH₃), 31.9 (CH₂), 29.9 (CH₂), 27.2 (CH₂), 27.0 (CH₂), 26.8 (CH₂), 26.6 (CH₂), 26.6 (CH₂). **EMAR** (ESI, m/z): calculado para C₁₅H₂₈NO [M⁺ + H]: 238.2165; atopado: 238.2168.

4.2.3.3 Caracterización dos α-aminoalquenilboronatos **10**

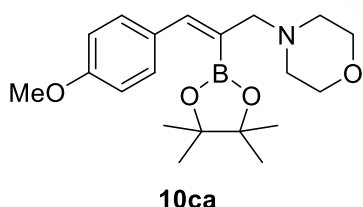
4-(3-fenil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)alil)morfolina (**10aa**)



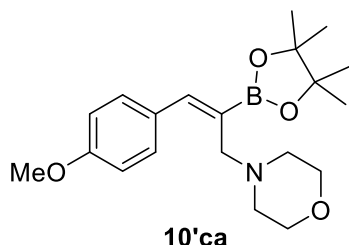
Sintetizado a partir de fenilaleno **7a** e benzoato de morfolina **8a** seguindo o procedimento xeral C. Aceite incoloro obtido cun 48% de rendemento.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.36 – 7.32 (m, 3H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 3.67 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.22 (s, 2H), 2.46 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 1.32 (s, 12H). **¹³C-RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl₃) δ 144.7 (CH), 137.3 (C), 129.7 (2xCH), 128.1 (2xCH), 127.6 (CH), 83.6 (C), 67.2 (2xCH₂), 56.4 (CH₂), 53.3 (2xCH₂), 24.8 (4xCH₃). **¹¹B-RMN** (160 MHz, CDCl₃) δ 30.82. **EMAR** (ESI, m/z): calculado para C₁₉H₂₉BNO [M⁺ + H]: 330.2235; atopado: 330.2234.

(*E*)-4-(3-(4-metoxifenil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)alil)morfolina (**10ca**) + (*Z*)-4-(3-(4-metoxifenil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)alil)morfolina (**10'ca**)



Sintetizado a partir de 1-metoxi-4-(propa-1,2-dien-1-il)benceno **7c** e benzoato de morfolina **8a** seguindo o procedimento xeral C. Obtido como unha mestura 7:3 (*E/Z*) cun 50% de rendemento conxunto.



¹H-RMN (750 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H **10ca**), 7.45 (s, 1H **10'ca**), 7.29 (s, 1H **10ca**), 7.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H **10'ca**), 6.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H **10'ca**), 6.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H **10ca**), 3.82 (s, 3H **10'ca**), 3.81 (s, 3H **10ca**), 3.74 – 3.69 (m, 4H **10'ca**), 3.67 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H **10ca**), 3.48 (s, 2H **10'ca**), 3.18 (s, 2H **10ca**), 2.51 – 2.41 (m, 4H **10ca** + 4H **10'ca**), 1.29 (s, 12H **10ca**), 1.24 (s, 12H **10'ca**). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃) δ 159.2 (C), 145.2 (CH), 131.6 (CH), 130.8 (CH), 130.2 (C), 129.7 (C), 113.6 (CH), 113.5 (CH), 83.5 (C), 67.4 (CH₂), 66.9 (CH₂), 59.4 (CH₂), 56.5 (CH₂), 55.3 (CH₃), 55.3 (CH₃), 53.5

(CH₂), 53.4 (CH₂), 24.8 (8xCH₃). ¹¹B-RMN (160 MHz, CDCl₃) δ 32.82 (**10ca** + **10'ca**) **EMAR**
(ESI, m/z): calculado para C₂₀H₃₁BNO₄ [M⁺ + H]: 360.2341; atopado: 360.2344.



4.2.4 Detalles computacionais

Todos os cálculos de estruturas electrónicas se realizaron empregando o programa Gaussian 16¹³⁸ nas instalacións do CESGA e usando a teoría do funcional da densidade (DFT). As xeometrías de todos os mínimos e estados de transición optimizáronse usando o funcional B3LYP¹³⁹ coa adición da dispersión D3 de Grimme¹⁴⁰ e empregando o conxunto de bases SDD para describir os electróns do átomo de cobre¹⁴¹ e o conxunto de bases 6-31G(d) para o resto dos átomos.¹⁴² Os cálculos de frecuencias leváronse a cabo ao mesmo nivel para determinar as enerxías de vibración do punto cero e as correccións térmicas a 298 K, así como para confirmar a natureza dos puntos estacionarios, proporcionando unha frecuencia negativa para os estados de transición e ningunha frecuencia negativa para os mínimos. Cada estado de transición volveu confirmarse seguindo o camiño de maior pendente cara ámbolos dous lados e identificando os mínimos presentes no perfil enerxético. As enerxías electrónicas calculáronse empregando o funcional M06¹⁴³ dentro do SCRF (*self-consistent reaction field*) usando o modelo SMD (THF);¹⁴⁴ o conxunto de bases SDD para describir os electróns do átomo de cobre, e o conxunto de bases 6-311++G(d,p) para o resto dos átomos.¹⁴⁵ Estas enerxías

¹³⁸ Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. *Gaussian 16, Revision B.01*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.

¹³⁹ (a) Parr, R. G.; Wang, Y. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press: New York, 1989. (b) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652. (c) Miehlich, B.; Savin, A.; Stoll, H.; Preuss, H. *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *157*, 200–206. (d) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys.* **1988**, *37*, 785–789.

¹⁴⁰ Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104–154119.

¹⁴¹ (a) Dolg, M.; Wedig, U.; Stoll, H.; Preuss, H. *J. Chem. Phys.* **1987**, *86*, 866–872. (b) Martin, J. M. L.; Sundermann, A. *J. Chem. Phys.* **2001**, *114*, 3408–3420.

¹⁴² (a) Dill, J. D.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1975**, *62*, 2921–2923. (b) Francl, M. M.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J.; Binkley, J. S.; Gordon, M. S.; DeFrees, D. J.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 3654–3665. (c) Hariharan, P. C.; Pople, J. A. *Theor. Chim. Acta* **1973**, *28*, 213–222. (d) Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 2257–2261.

¹⁴³ Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215–241.

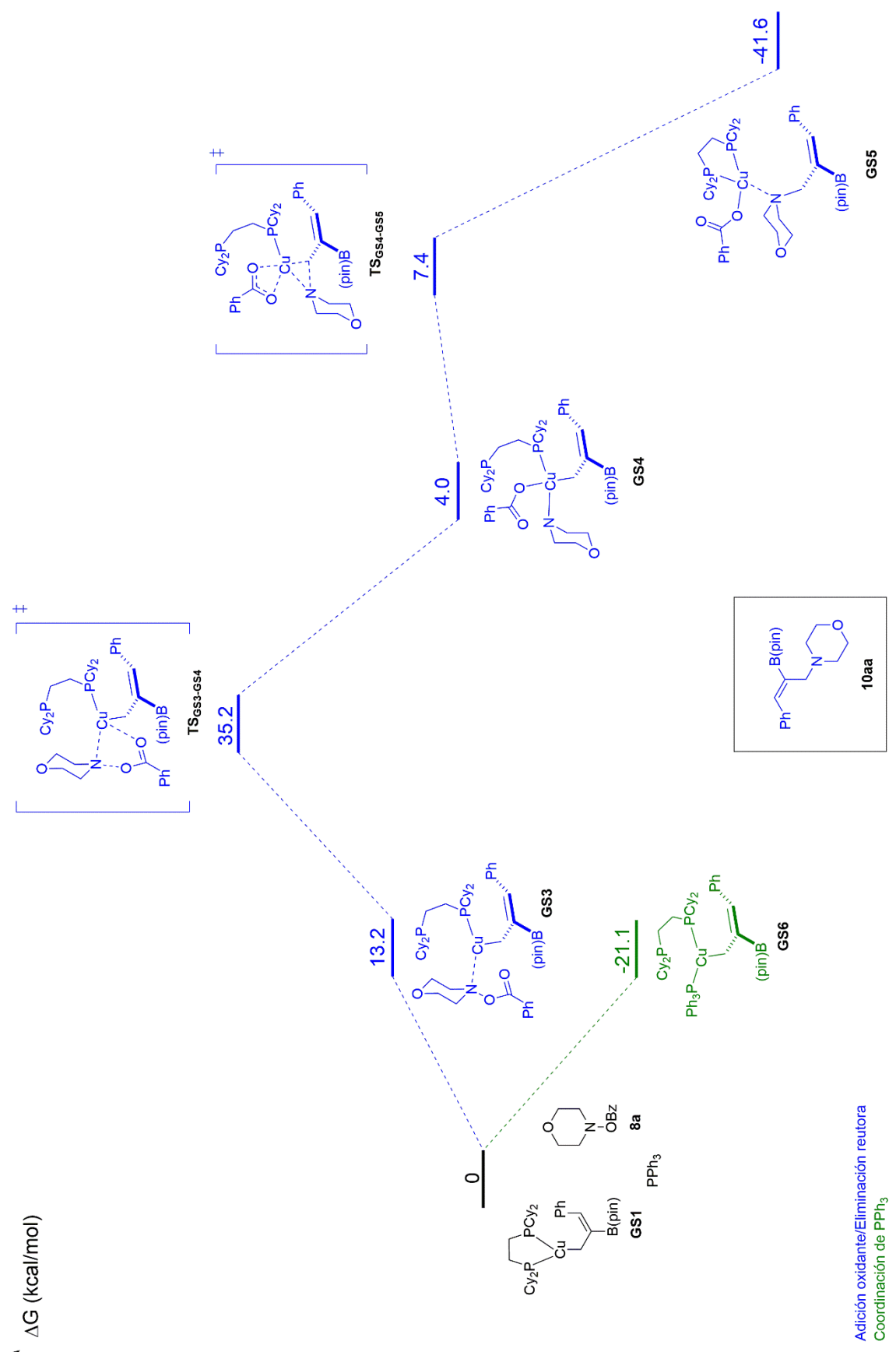
¹⁴⁴ Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *The Journal of Physical Chemistry B* **2009**, *113*, 6378–6396.

¹⁴⁵ (a) Krishnan, R.; Binkley, J. S.; Seeger, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650–654. (b) McLean, A. D.; Chandler, G. S. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 5639–5648. (c) Clark, T.; Chandrasekhar, J.; Spitznagel, G. W.; Schleyer, P. v. R. *J. Comput. Chem.* **1983**, *4*, 294–301. (d) Francl, M. M.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J.; Binkley, J. S.; Gordon, M. S.; DeFrees, D. J.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 3654–3665. (e) Spitznagel, G. W.; Clark, T.; Schleyer, P. v. R.; Hehre, W. J. *J. Comput. Chem.* **1987**, *8*, 1109–1116.

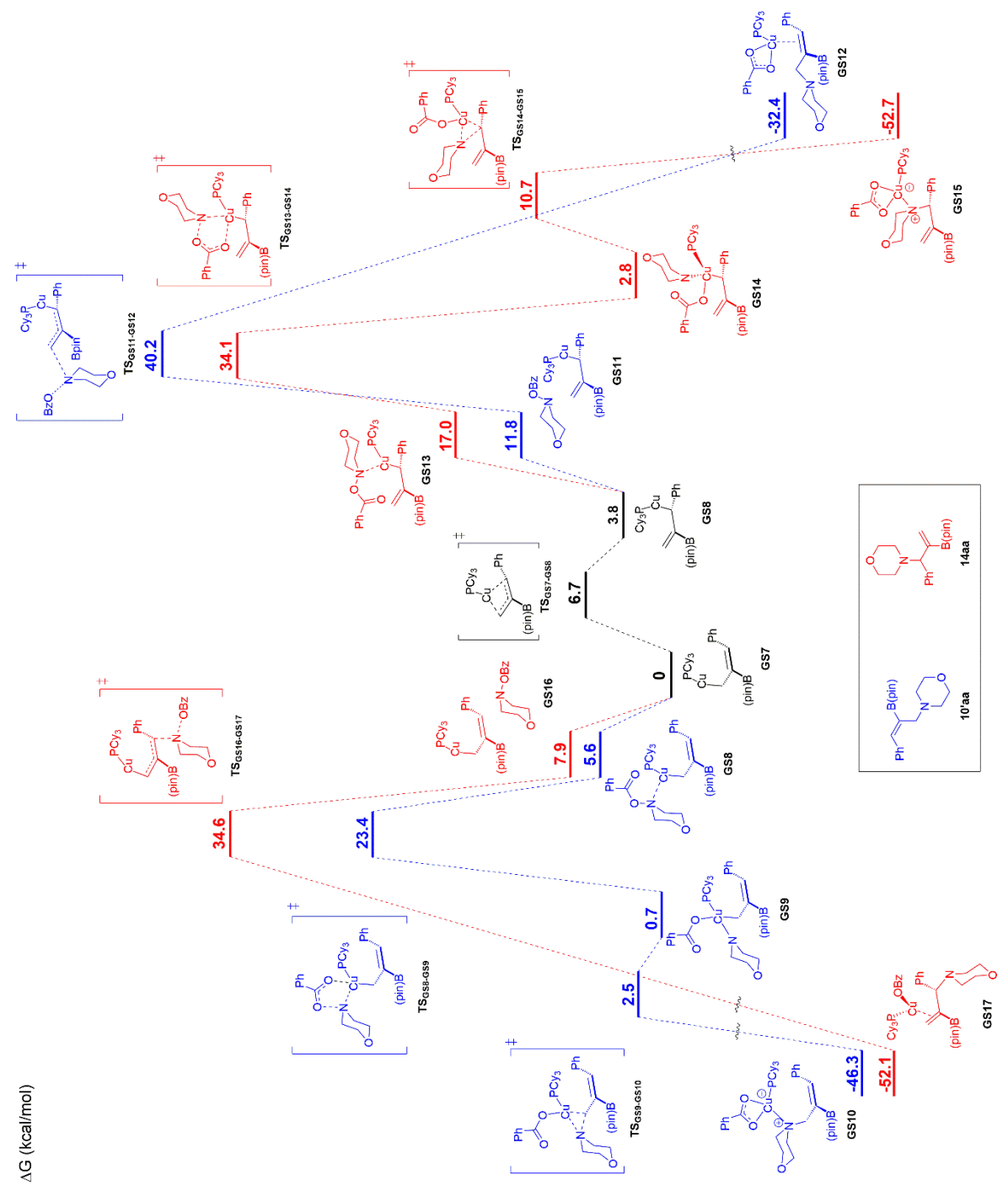
utilizáronse para corrixir as enerxías en fase gas obtidas dos cálculos co funcional B3LYP e os conxuntos de bases 6-31G(d)/SDD.



4.2.5 Perfil de enerxía libre empregando o ligando dcpe



4.2.6 Perfil de enerxía libre empregando PCy₃ como ligando



4.2.7 Estructuras de estados de transición seleccionados

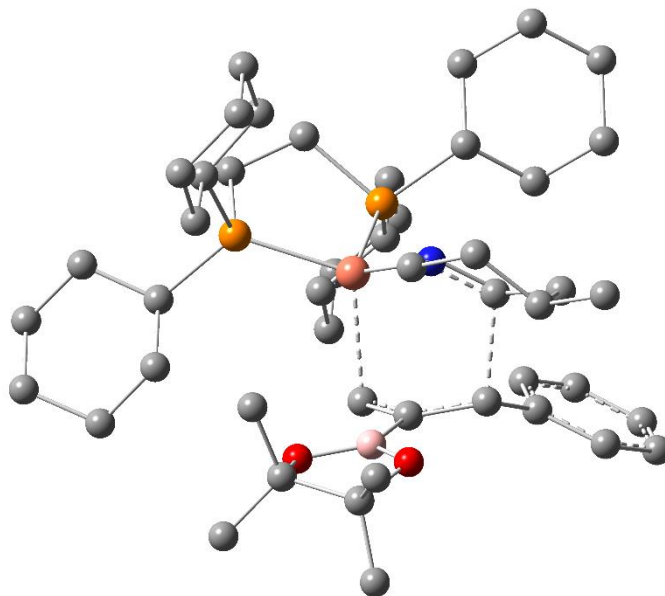


Figura S1. Estado de transición **TS1** para a S_E2' entre o alilcobre **GS1** e a imina **8'c**. $\Delta G^\ddagger = 0$ kcal/mol, referenciada con respecto de **TS1**. Os átomos de hidróxeno omitíronse por claridade.

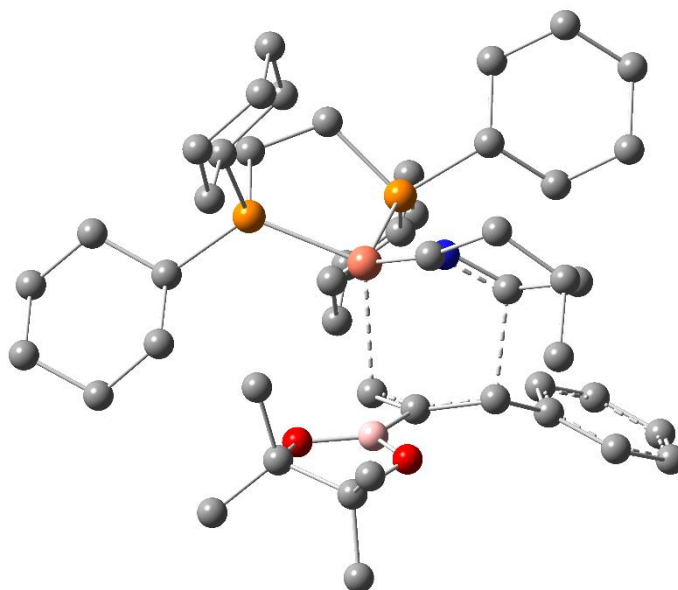


Figura S2. Estado de transición **TS2** para a S_E2' entre o alilcobre **GS1** e a imina **8'c**. $\Delta G^\ddagger = 3.7$ kcal/mol, referenciada con respecto de **TS1**. Os átomos de hidróxeno omitíronse por claridade.

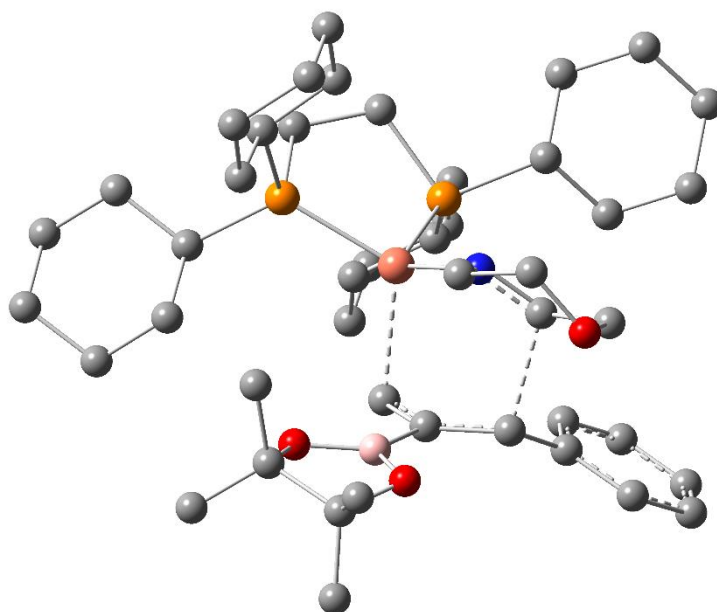


Figura S3. Estado de transición **TS5** para a S_E2' entre o alilcobre **GS1** e a imina **8'a**. $\Delta G^\ddagger = 17.7$ kcal/mol, referenciada con respecto da suma de **GS1**, PPh_3 e **8a**. Os átomos de hidróxeno omitíronse por claridade.

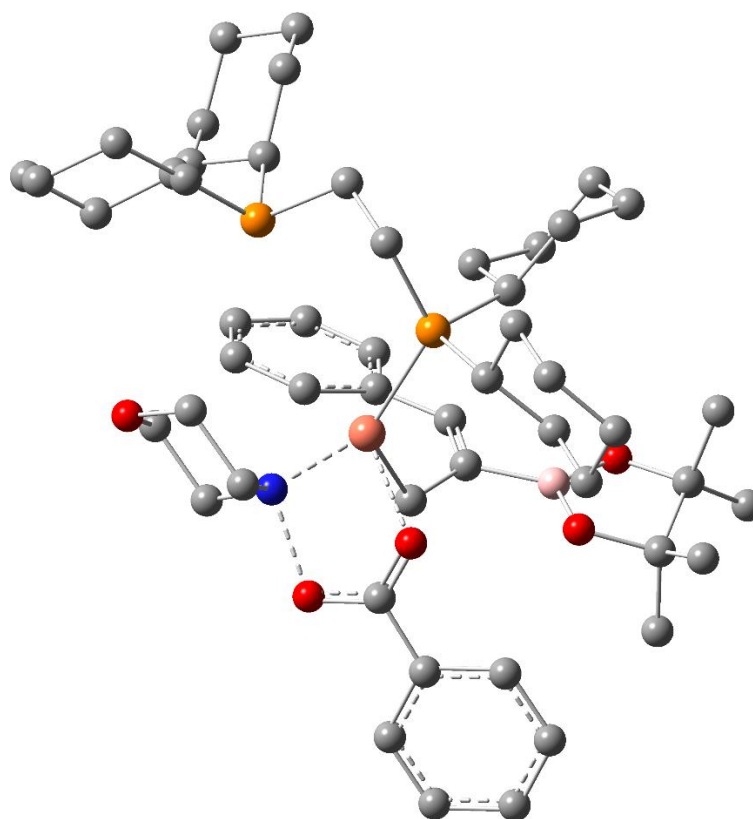


Figura S4. Estado de transición **TS_{GS3-GS4}** da adición entre do benzoato de morfolina **8a** ao alilcobre **GS1**. $\Delta G^\ddagger = 35.2$ kcal/mol, referenciada con respecto da suma de **GS1**, PPh_3 e **8a**. Os átomos de hidróxeno omitíronse por claridade.

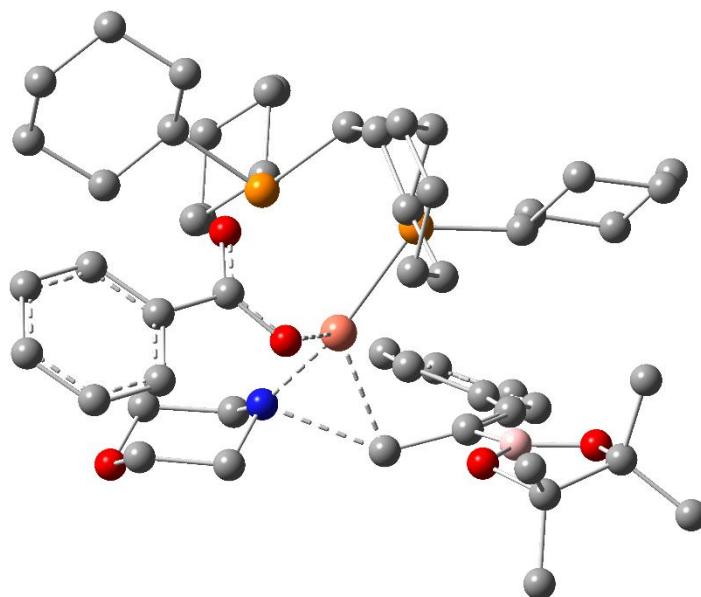


Figura S5. Estado de transición $TS_{GS4-GS5}$ da eliminación redutora de **GS4**. $\Delta G^\ddagger = 7.4$ kcal/mol, referenciada con respecto da suma de **GS1**, PPh_3 e **8a**. Os átomos de hidróxeno omitíronse por claridade.

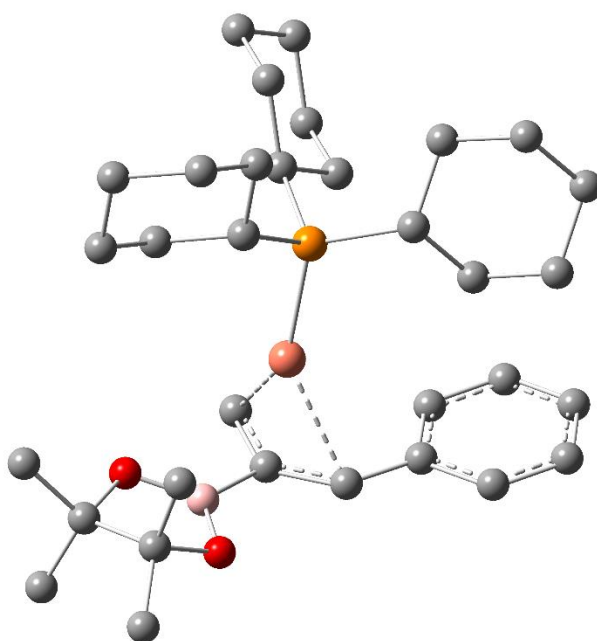
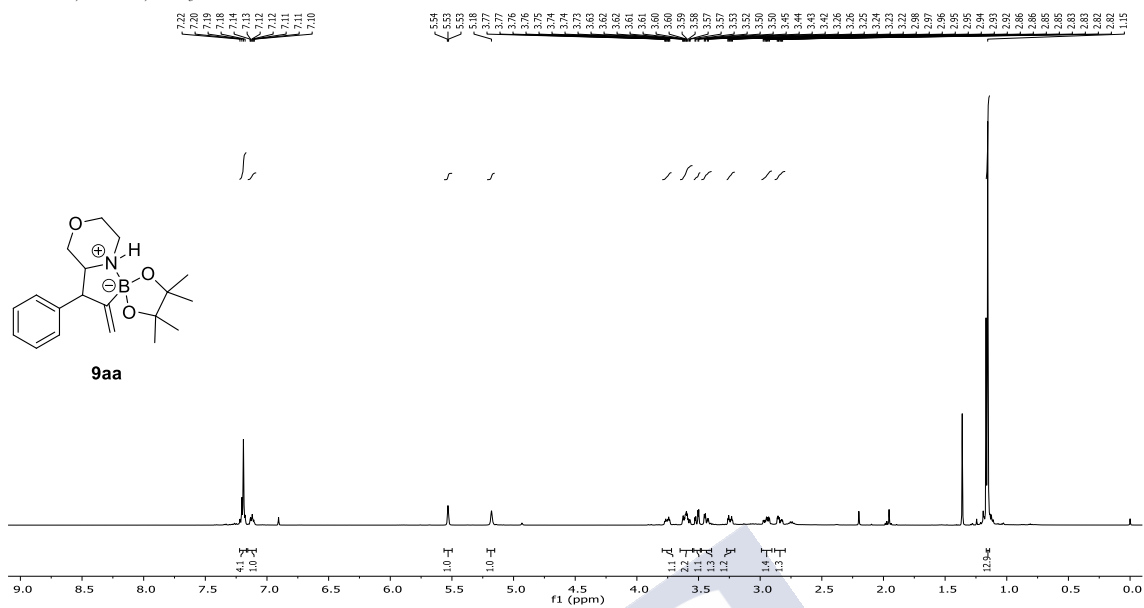


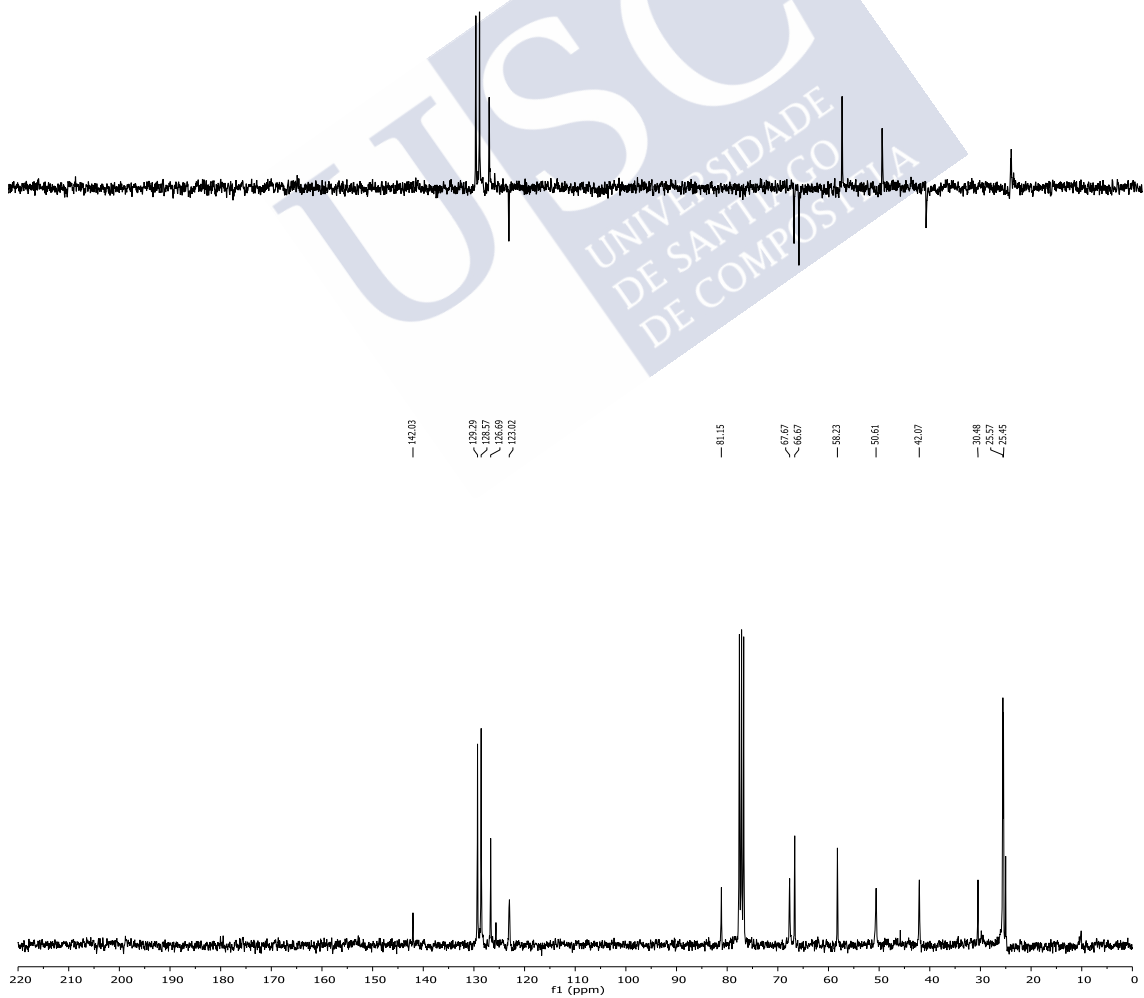
Figura S6. Estado de transición $TS_{GS7-GS8}$ do equilibrio entre os alilcobres lineal **GS7** e ramificado **GS8**. $\Delta G^\ddagger = 6.7$ kcal/mol, referenciada con respecto da suma de **GS1**, PPh_3 e **8a**. Os átomos de hidróxeno omitíronse por claridade.

4.2.8 Espectros

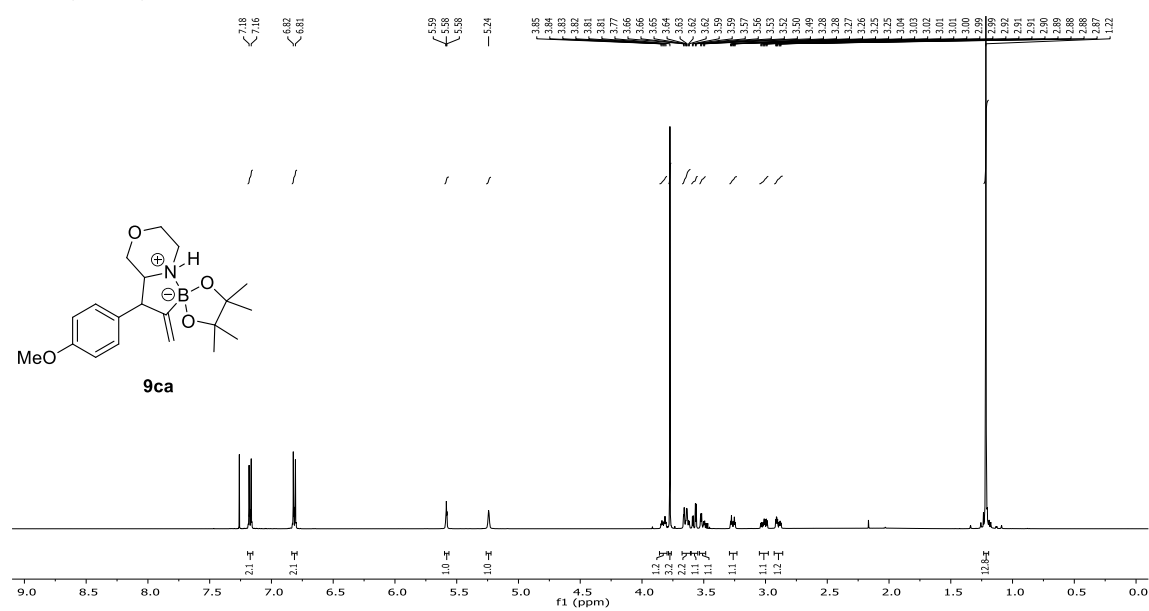
^1H -RMN, 500 MHz, CDCl_3



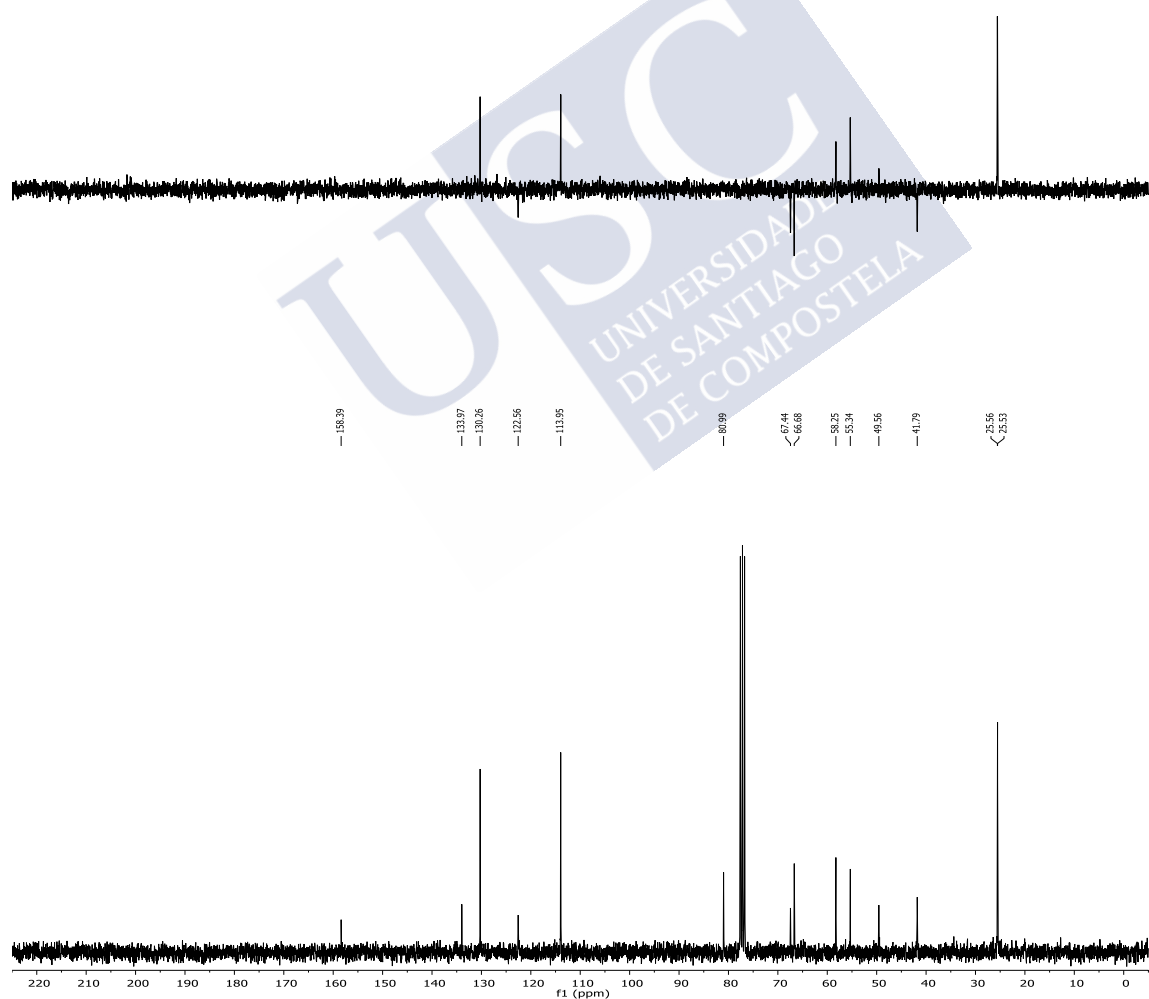
^{13}C -RMN, 75 MHz, CDCl_3

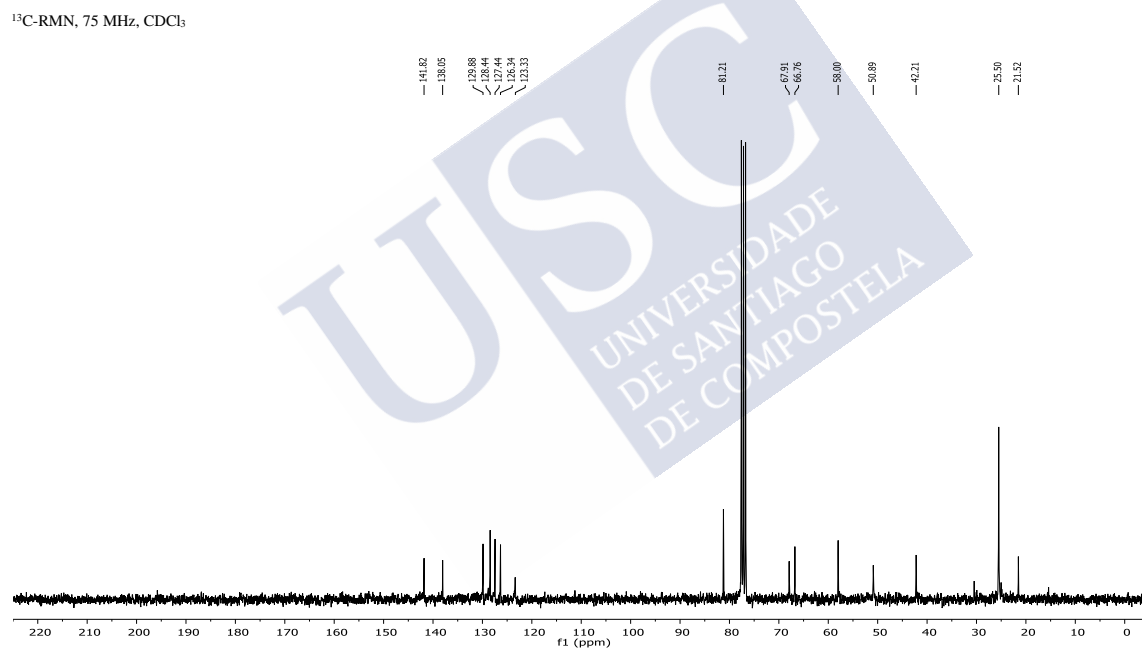
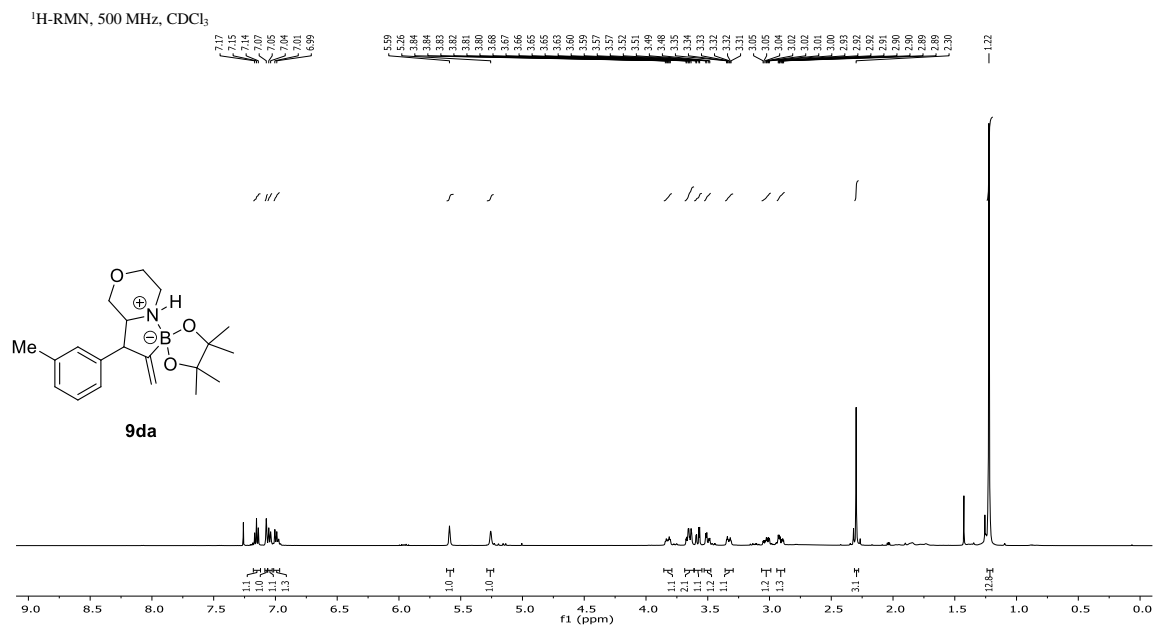


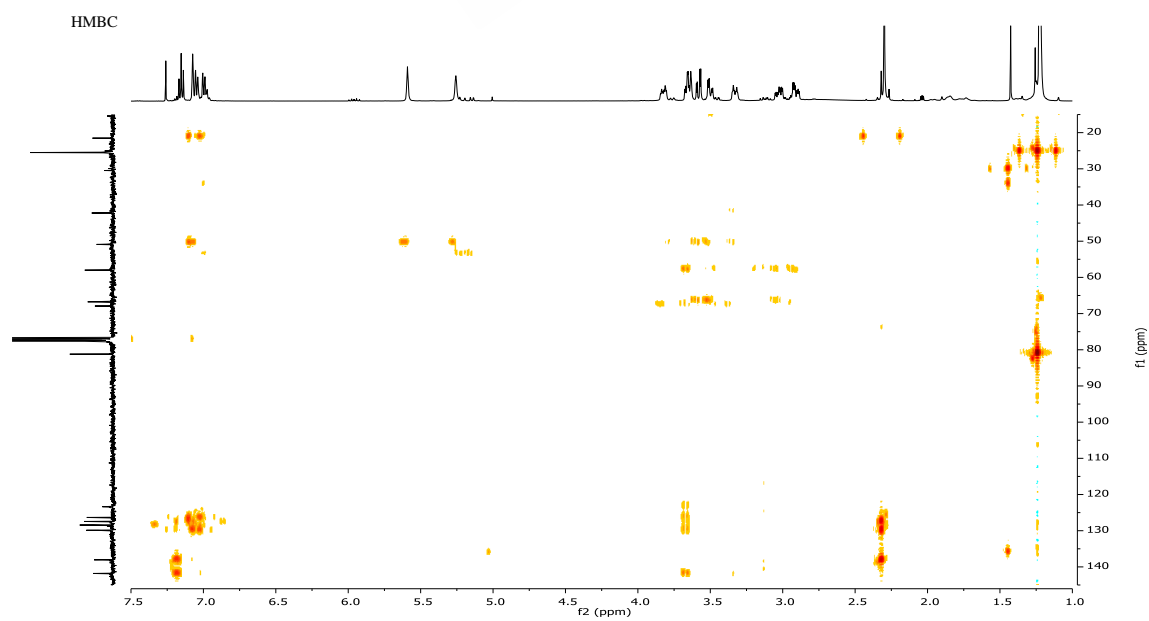
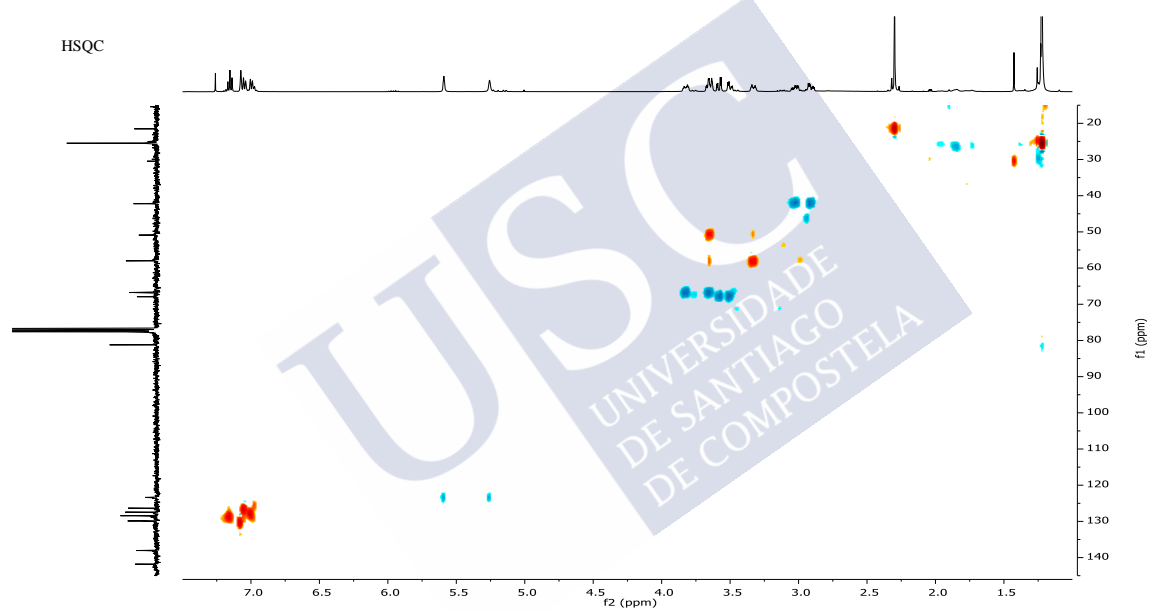
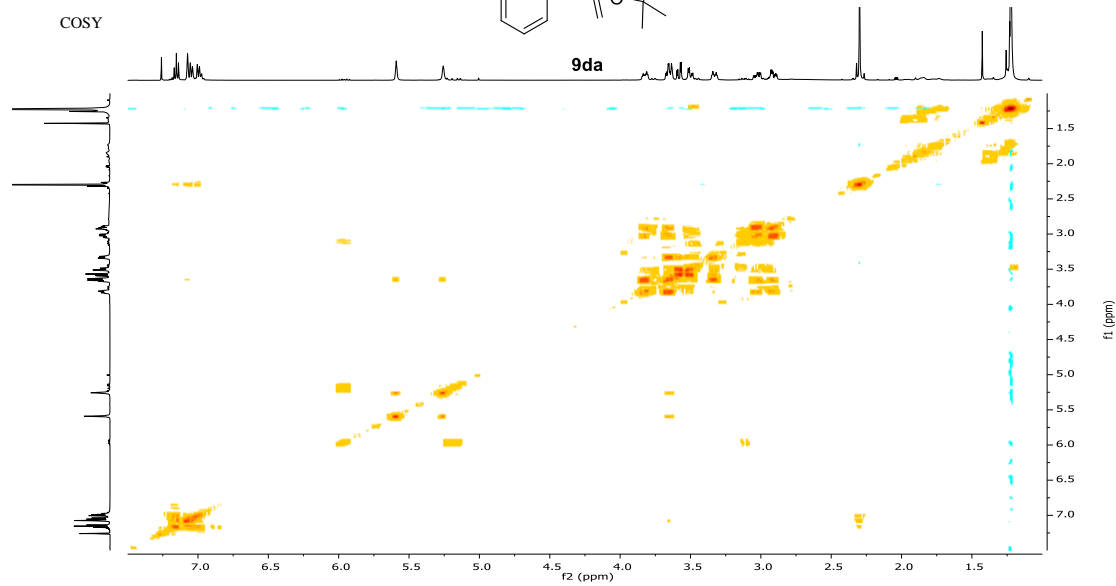
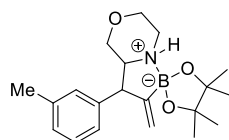
^1H -RMN, 500 MHz, CDCl_3



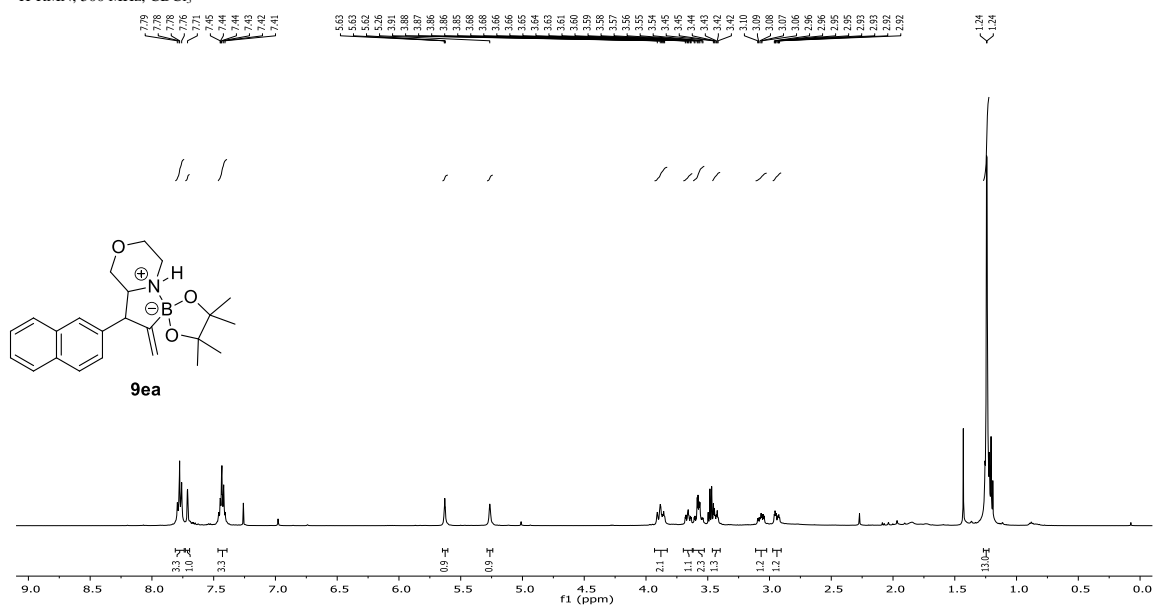
^{13}C -RMN, 75 MHz, CDCl_3

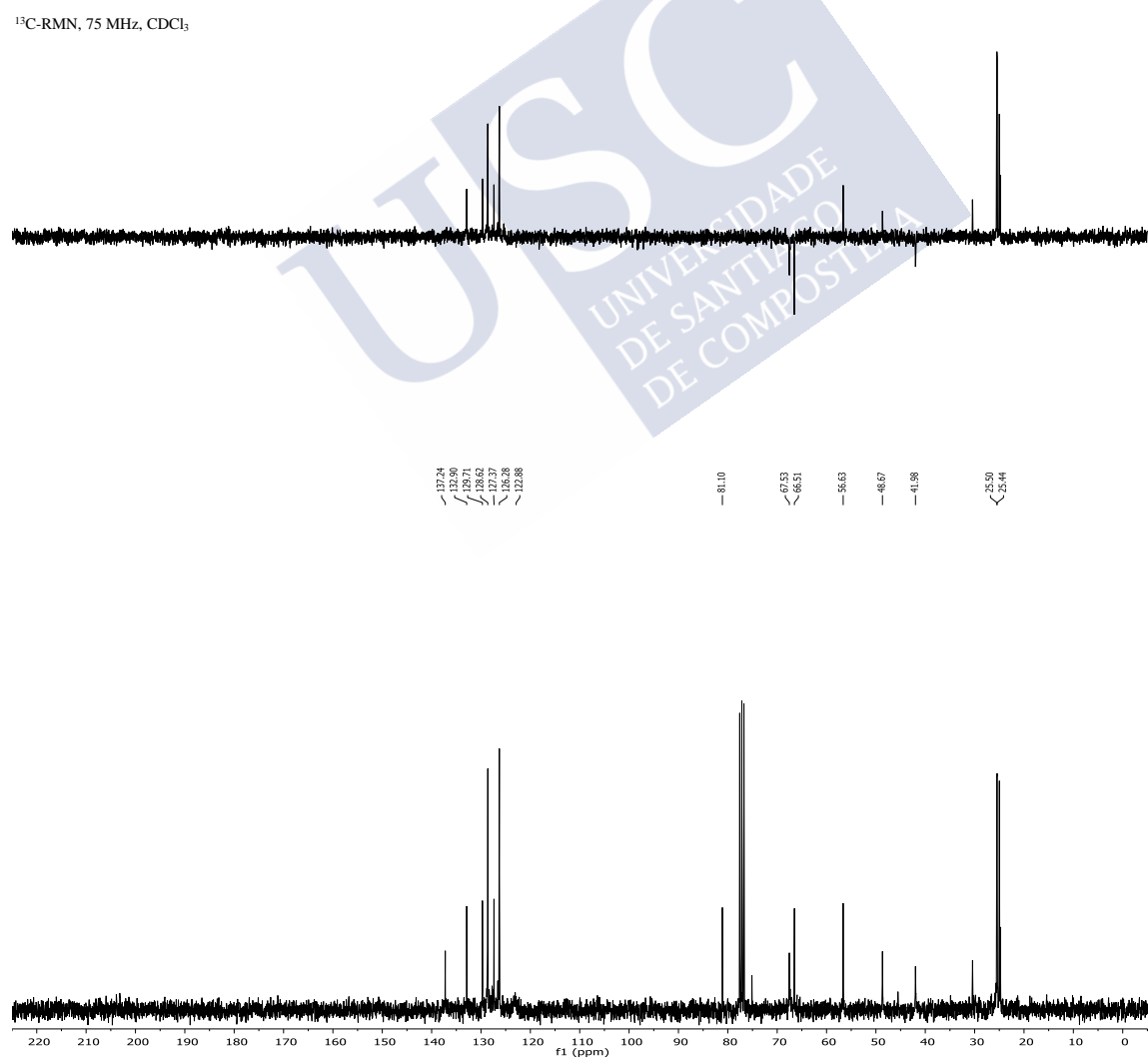
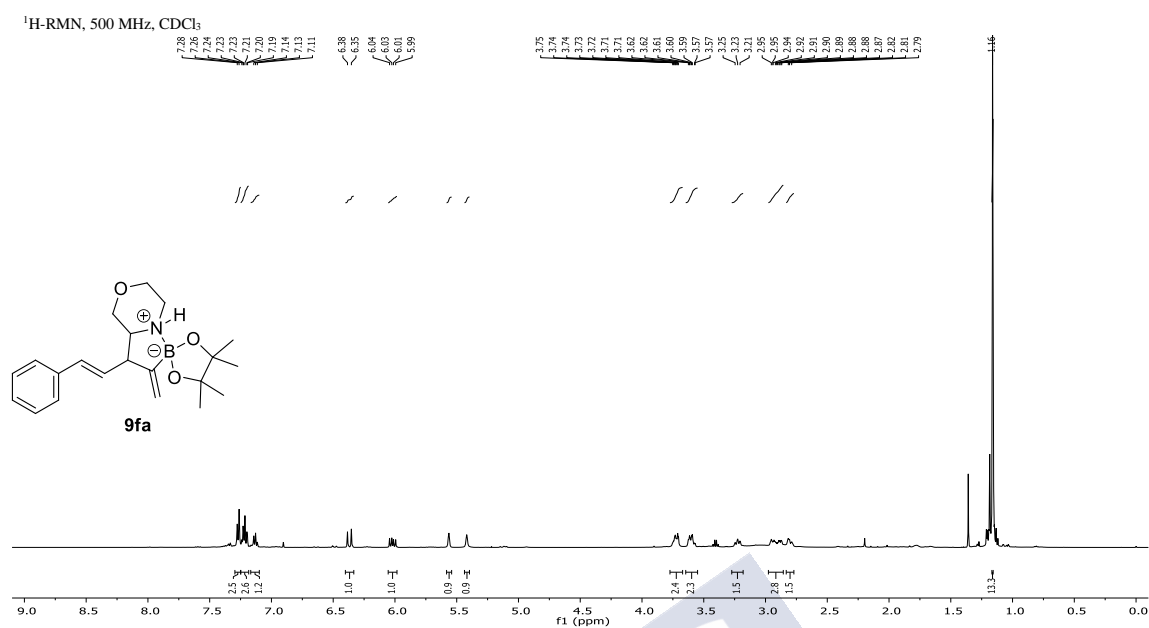


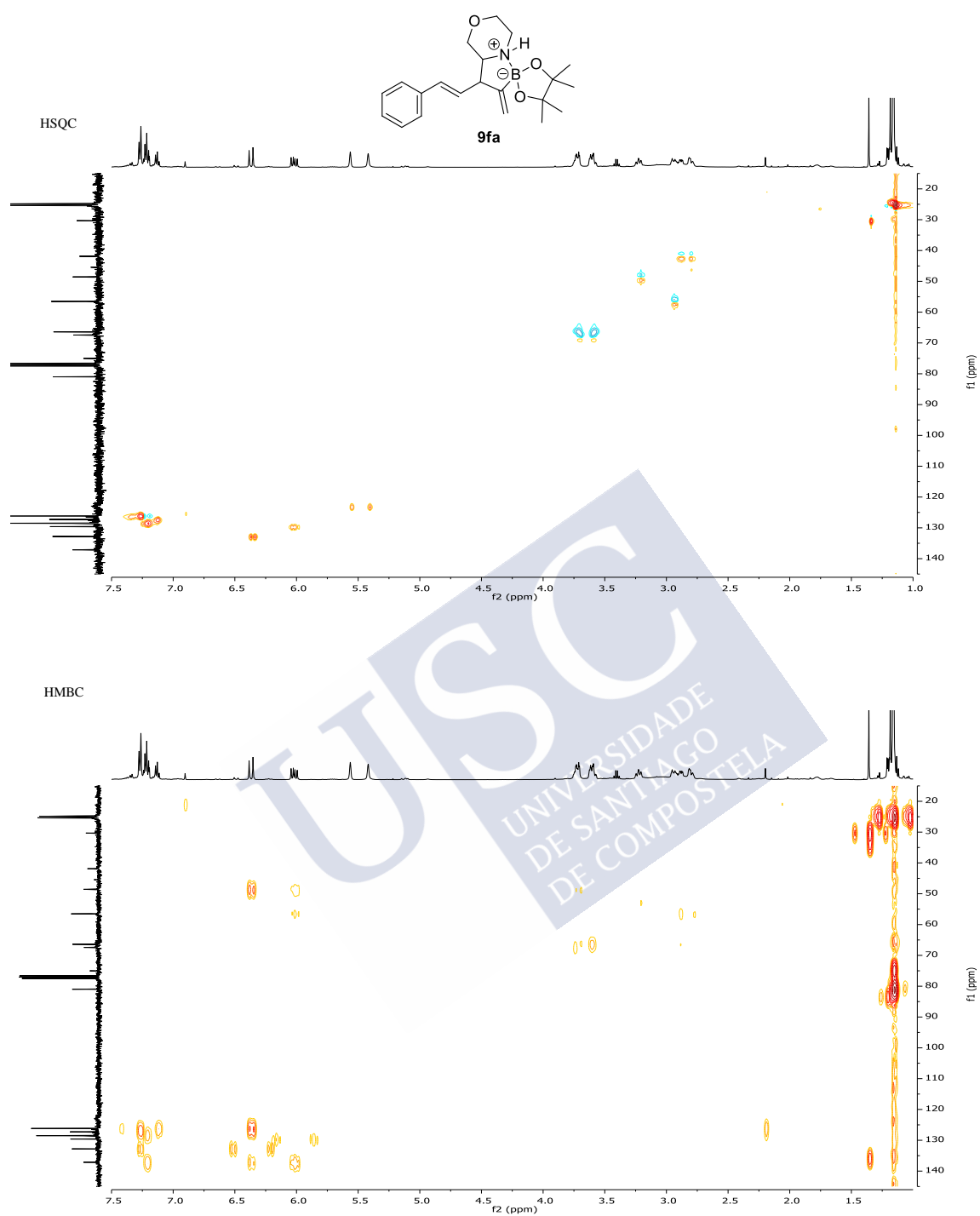




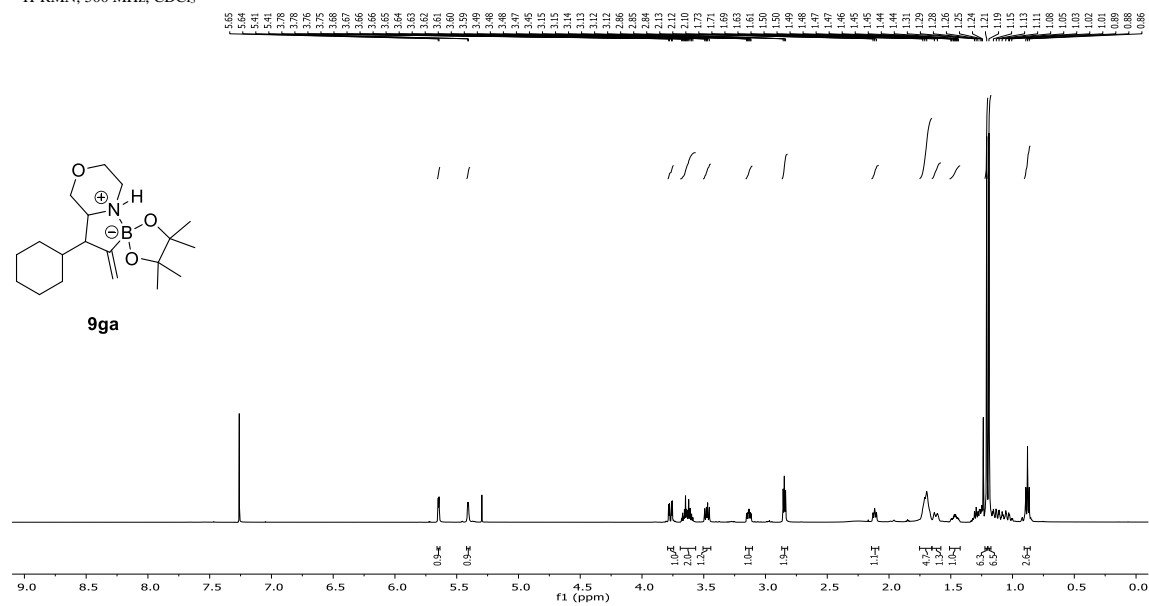
¹H-RMN, 500 MHz, CDCl₃



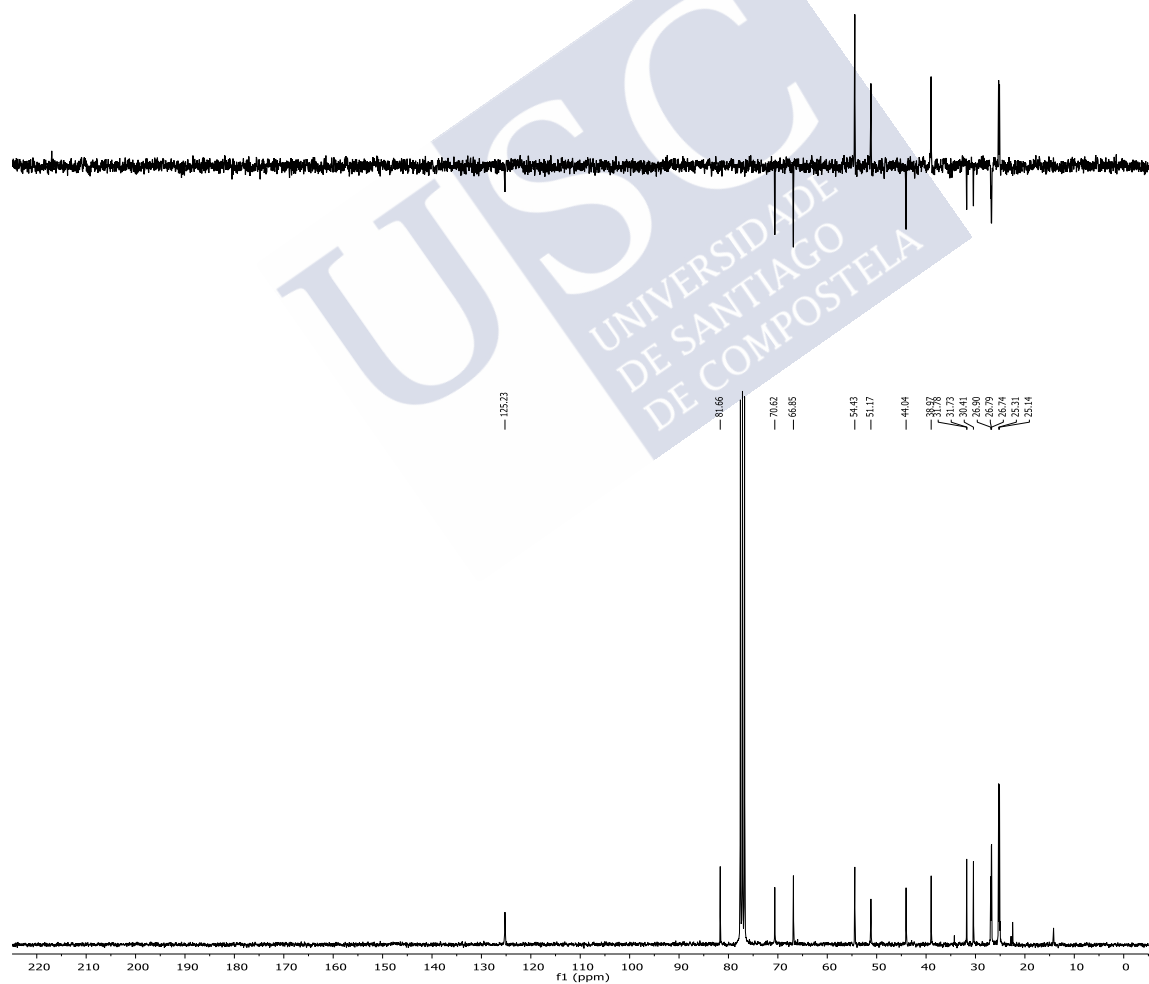




¹H-RMN, 500 MHz, CDCl₃

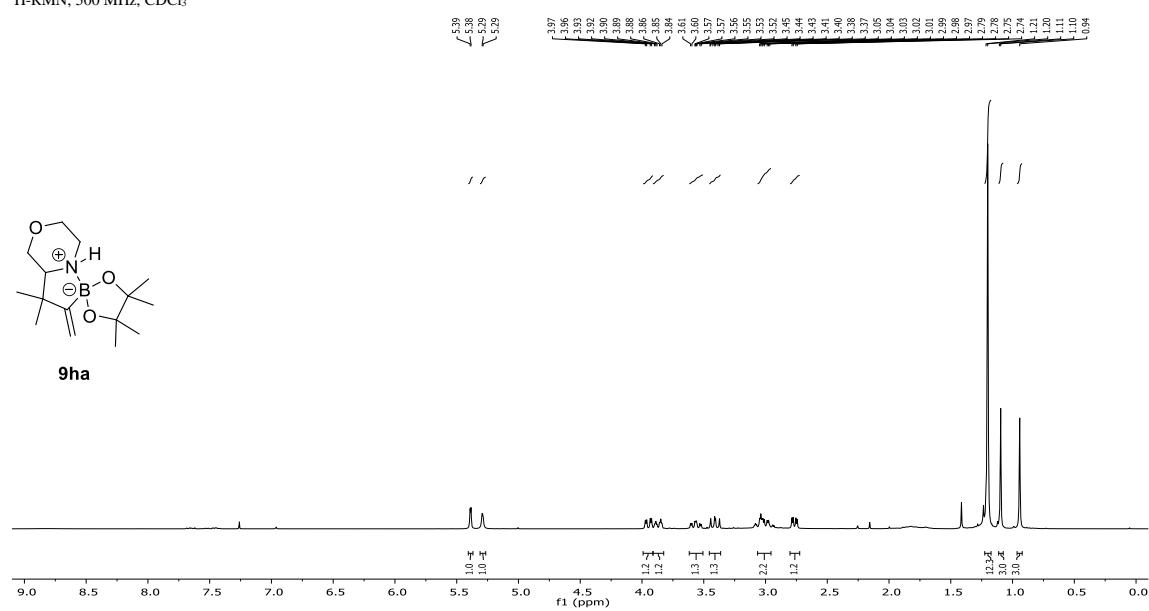


¹³C-RMN, 75 MHz, CDCl₃

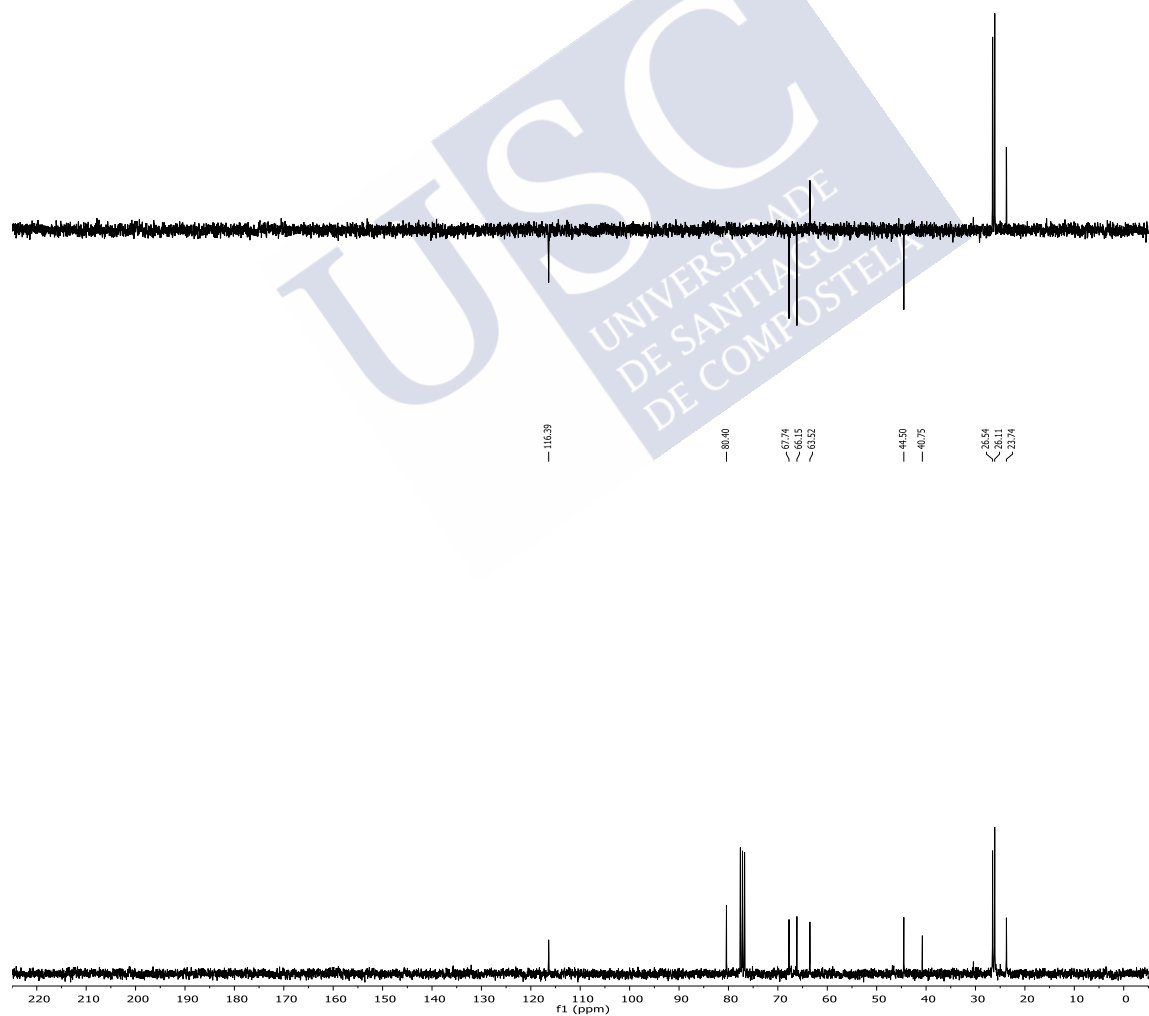


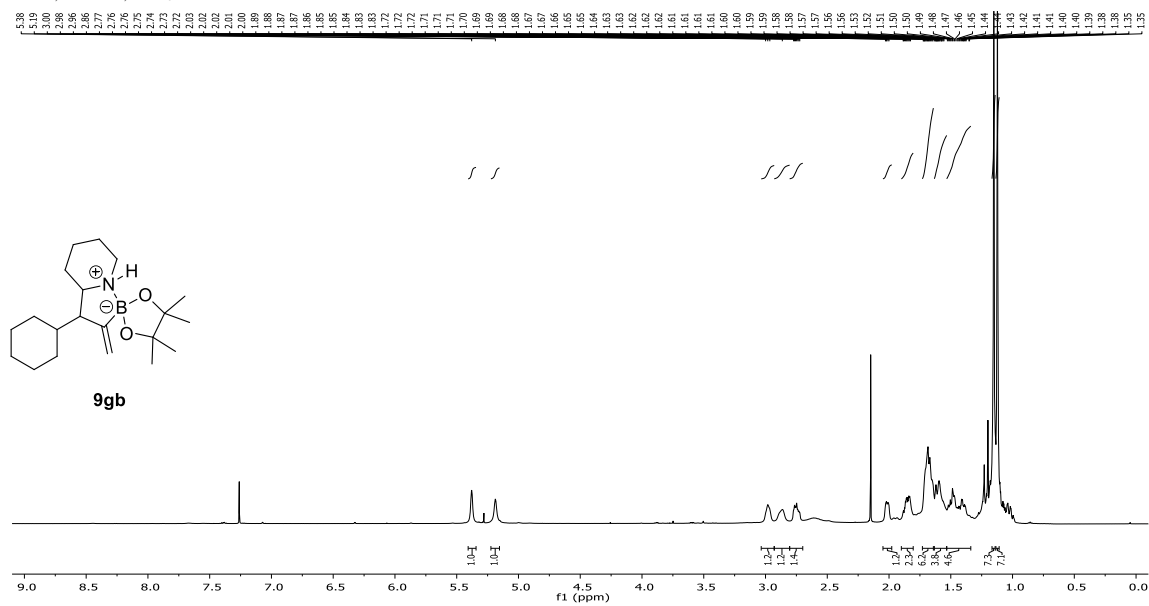
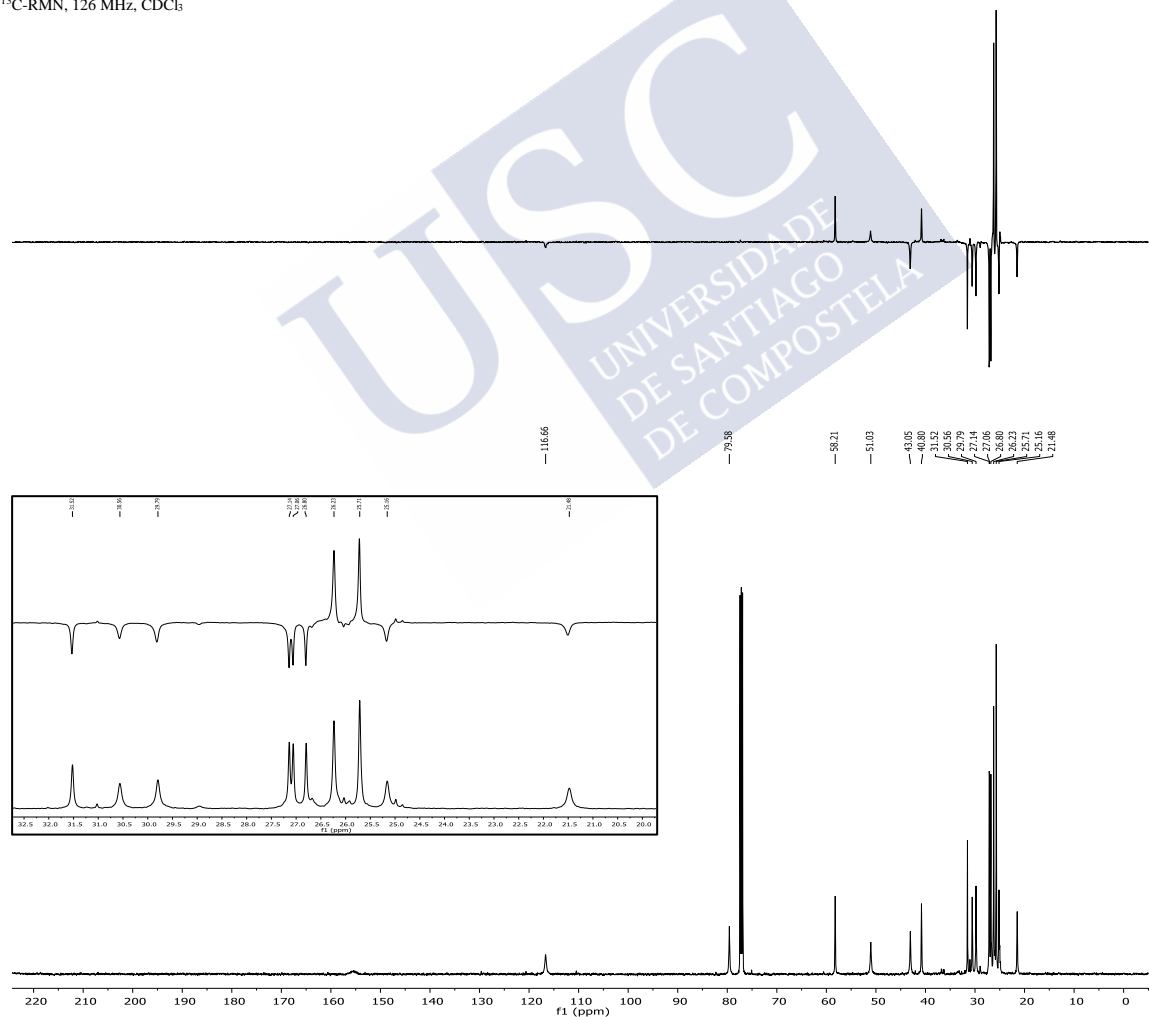


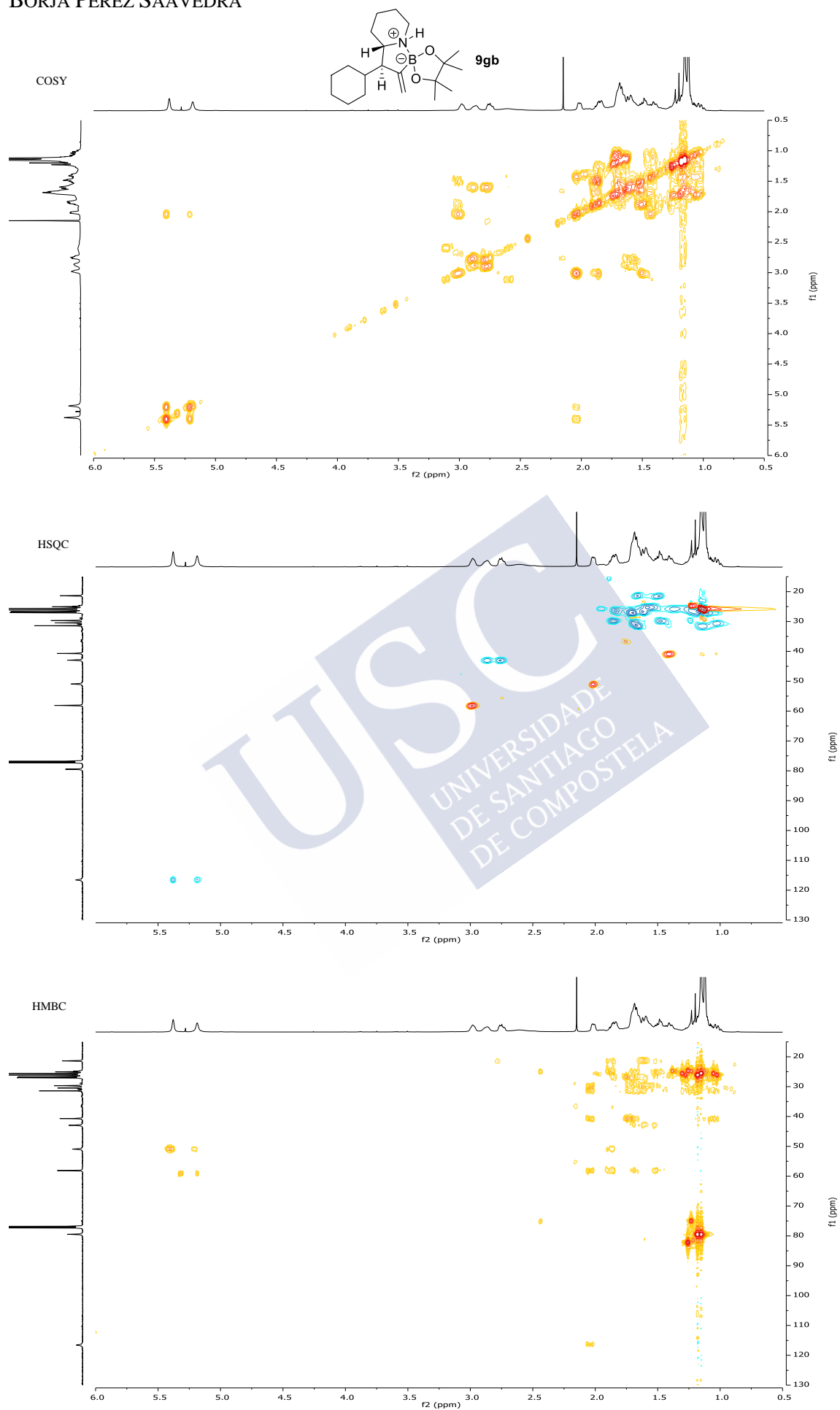
^1H -RMN, 500 MHz, CDCl_3



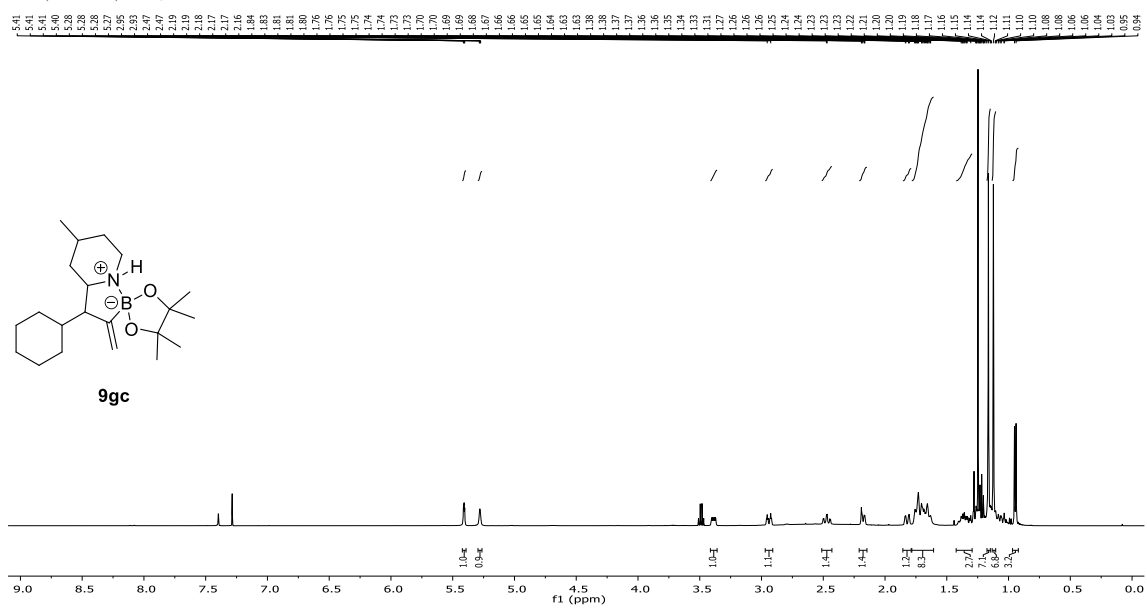
^{13}C -RMN, 75 MHz, CDCl_3



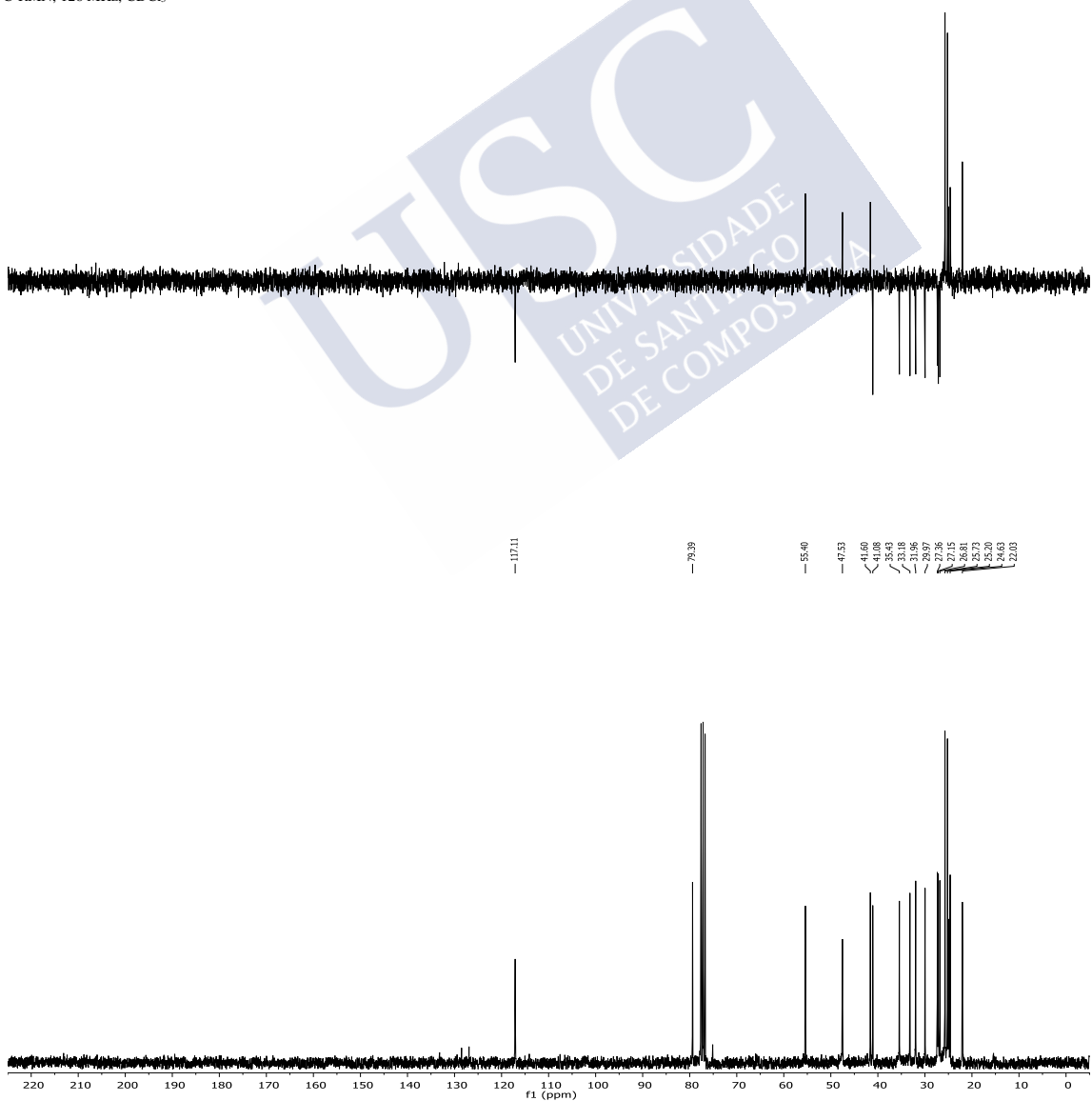
¹H-RMN, 500 MHz, CDCl₃ ^{13}C -RMN, 126 MHz, CDCl_3 

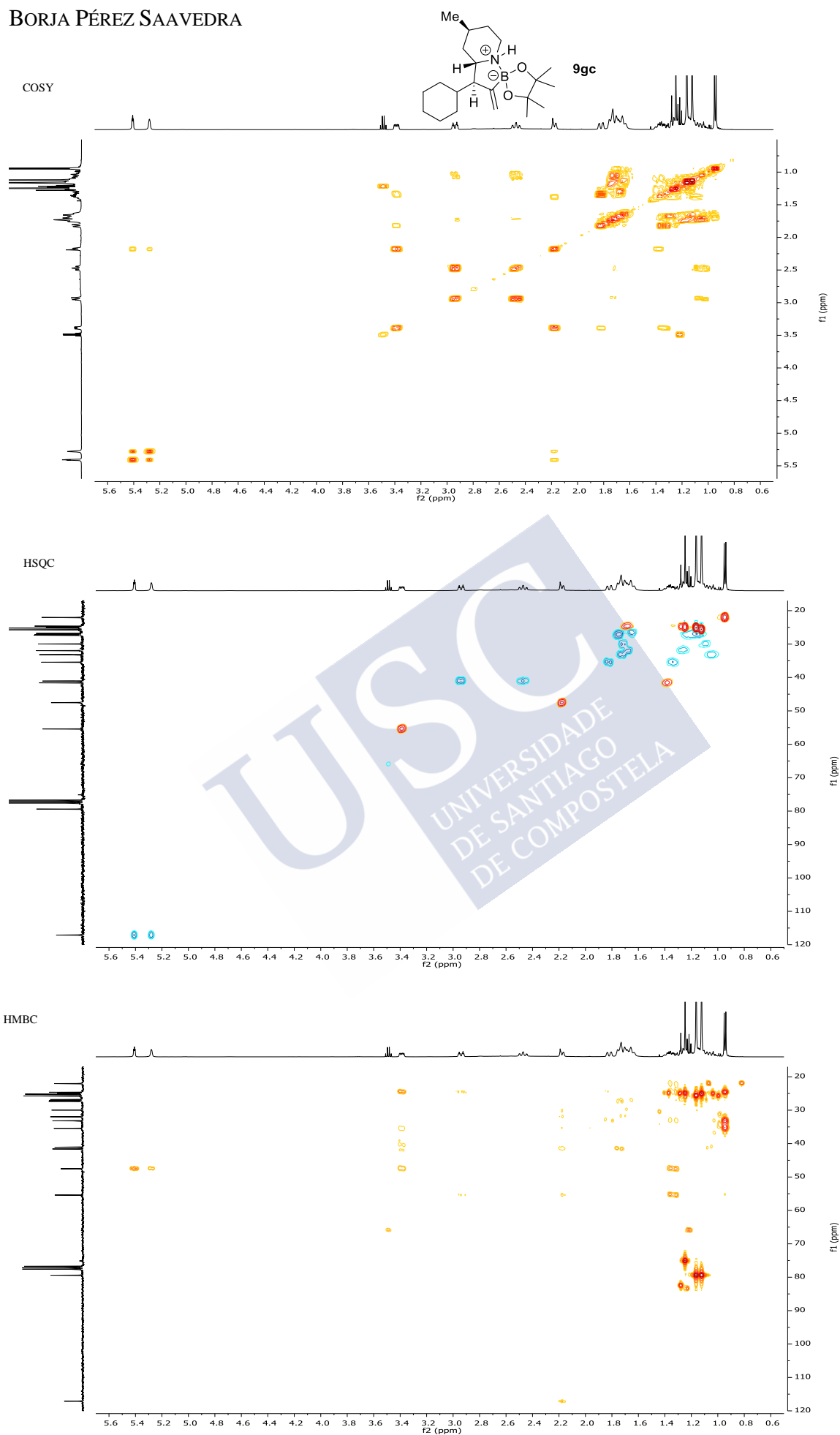


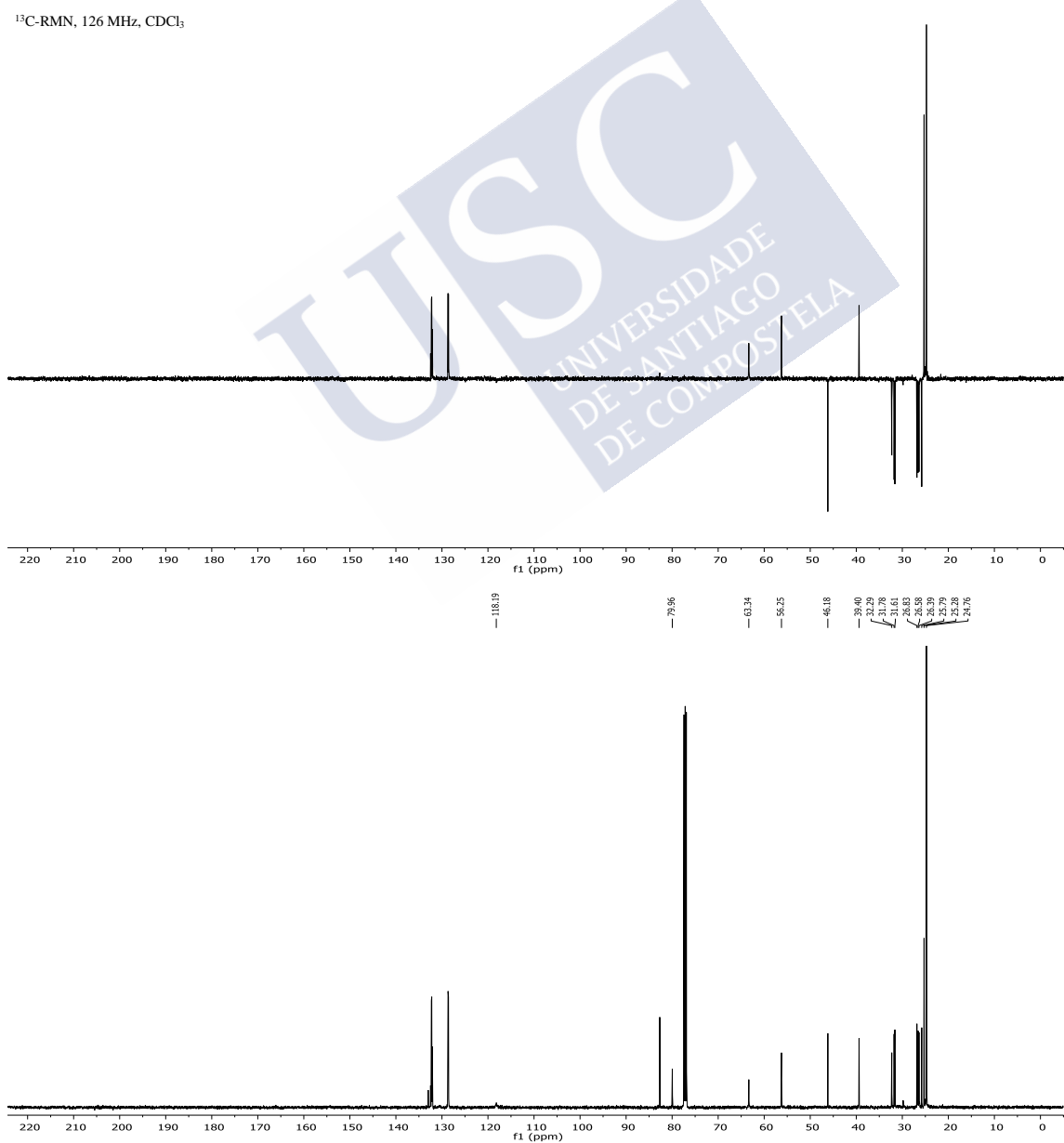
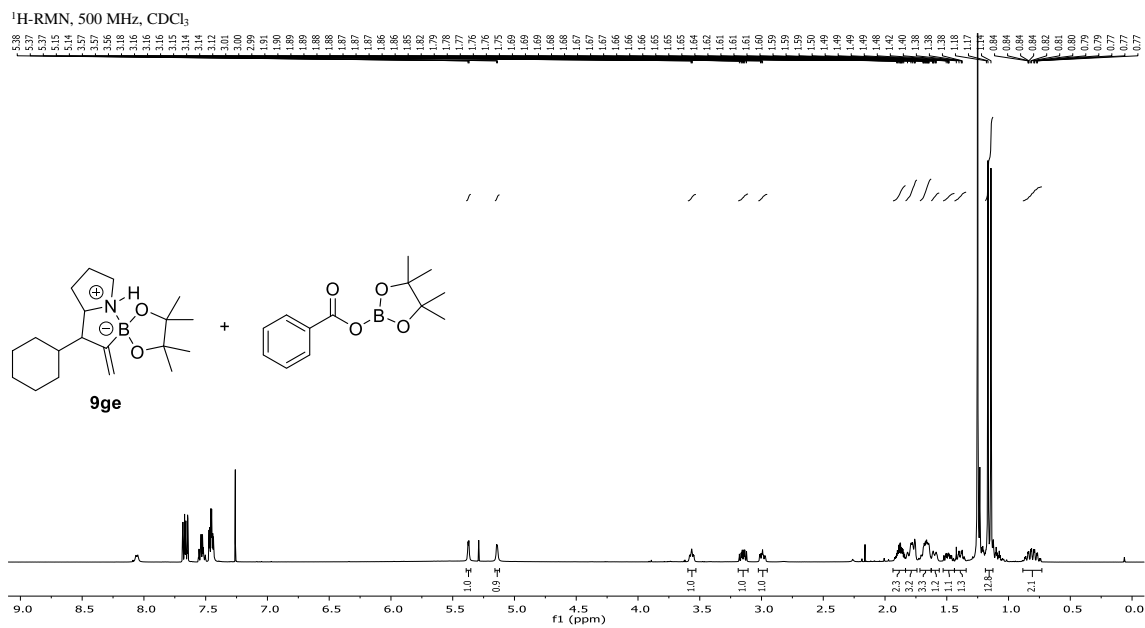
^1H -RMN, 500 MHz, CDCl_3

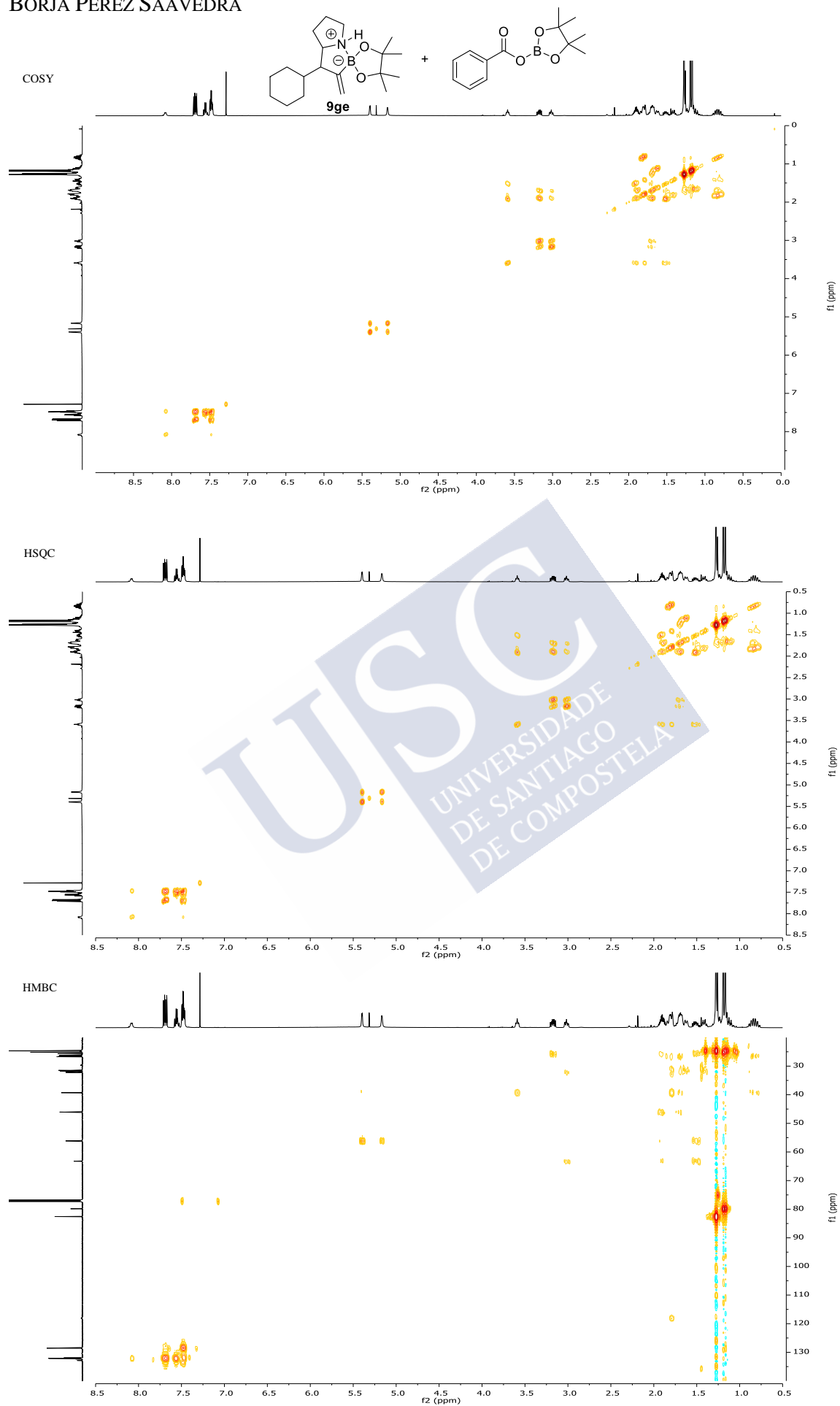


^{13}C -RMN, 126 MHz, CDCl_3

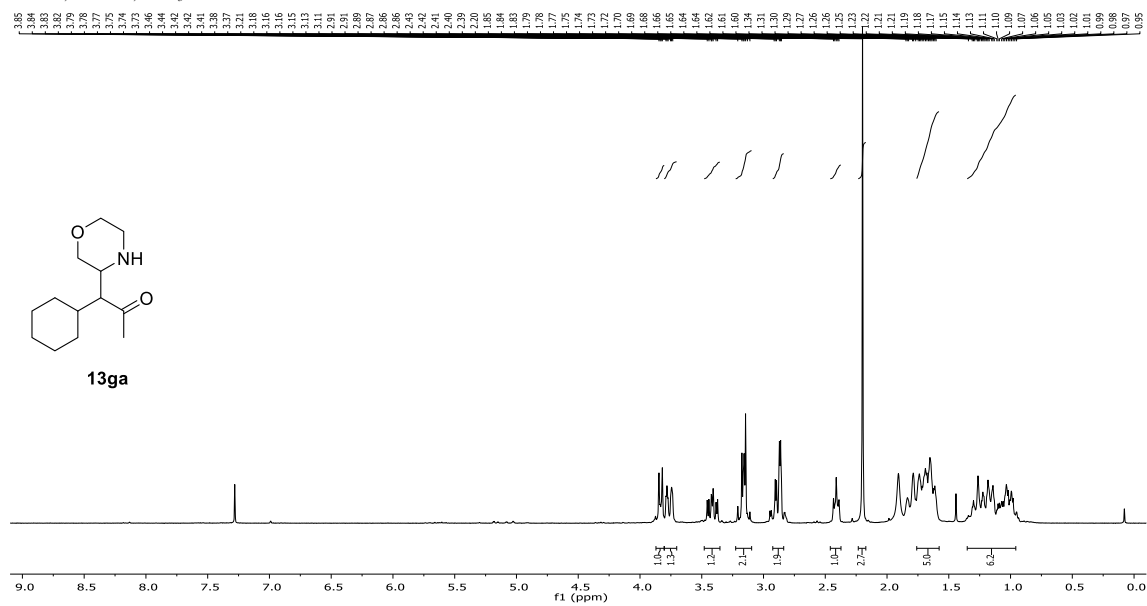




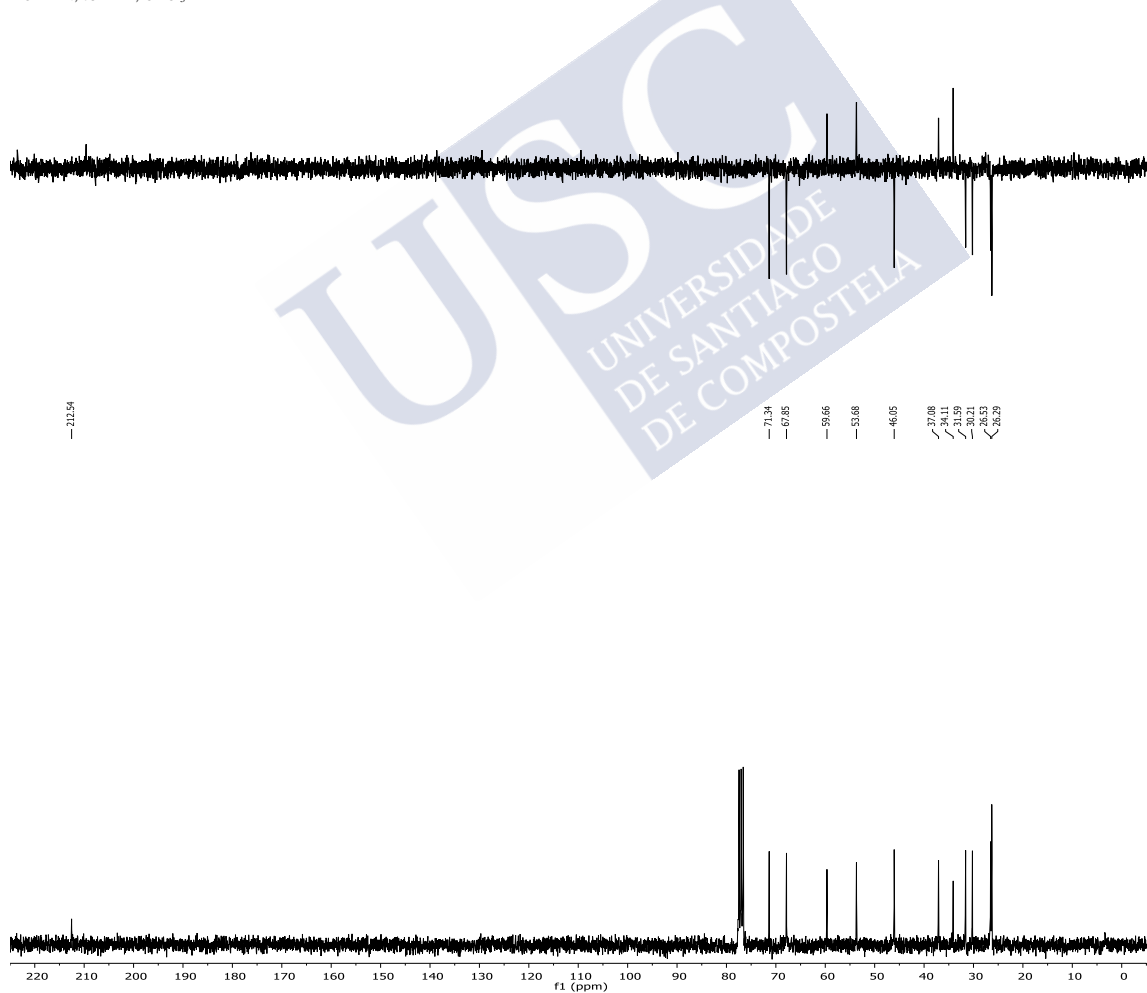


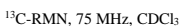


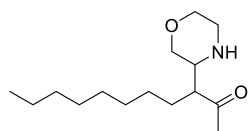
^1H -RMN, 500 MHz, CDCl_3



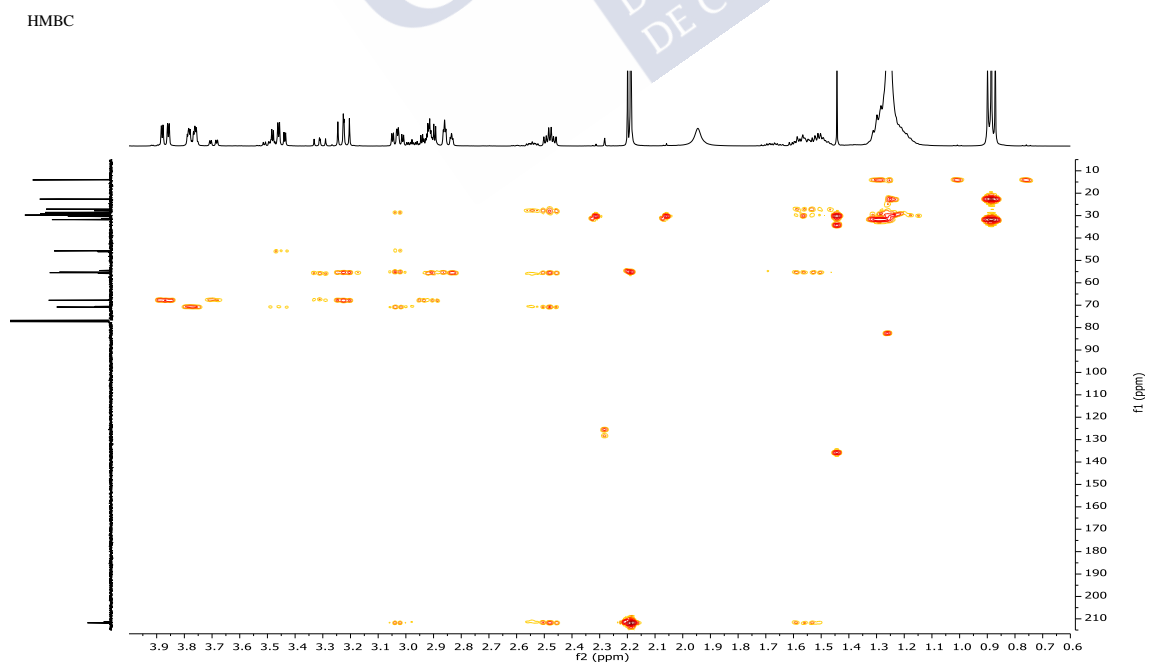
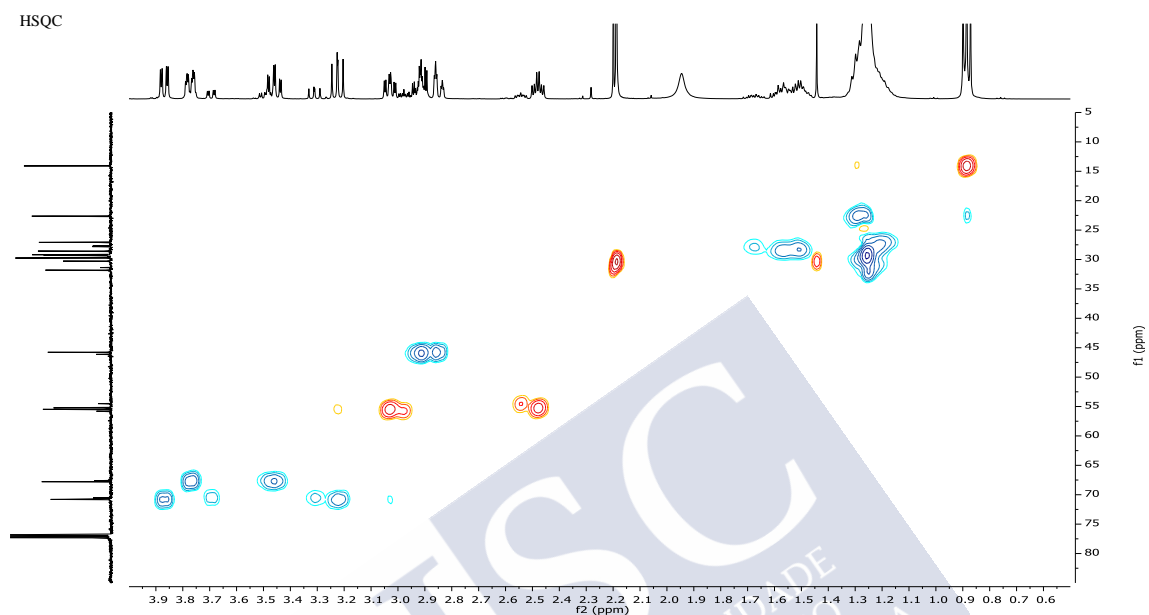
^{13}C -RMN, 75 MHz, CDCl_3



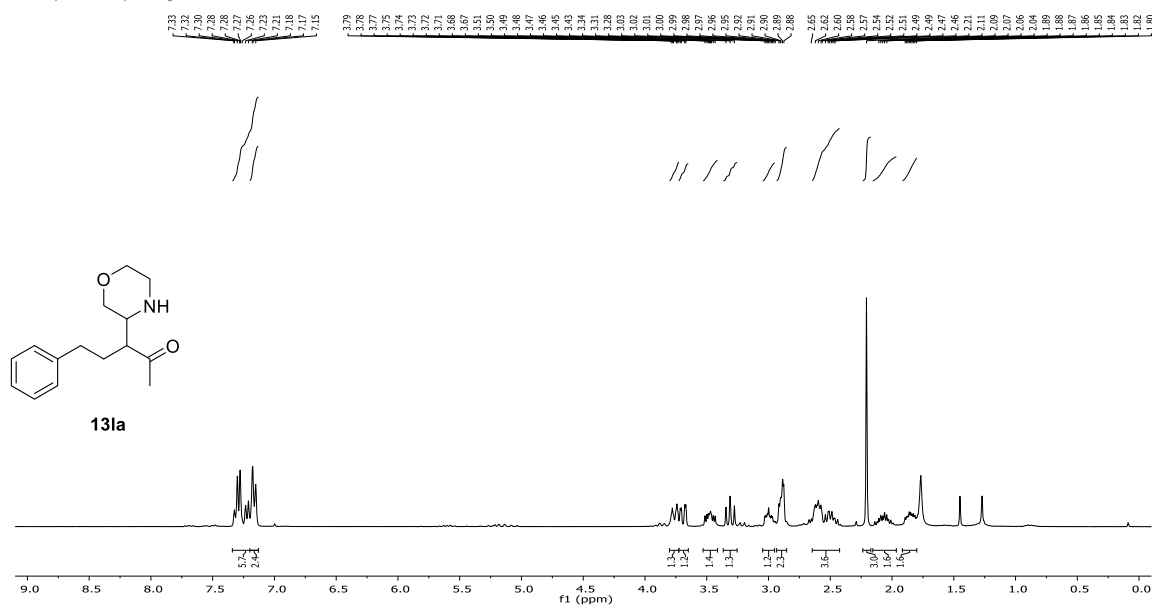




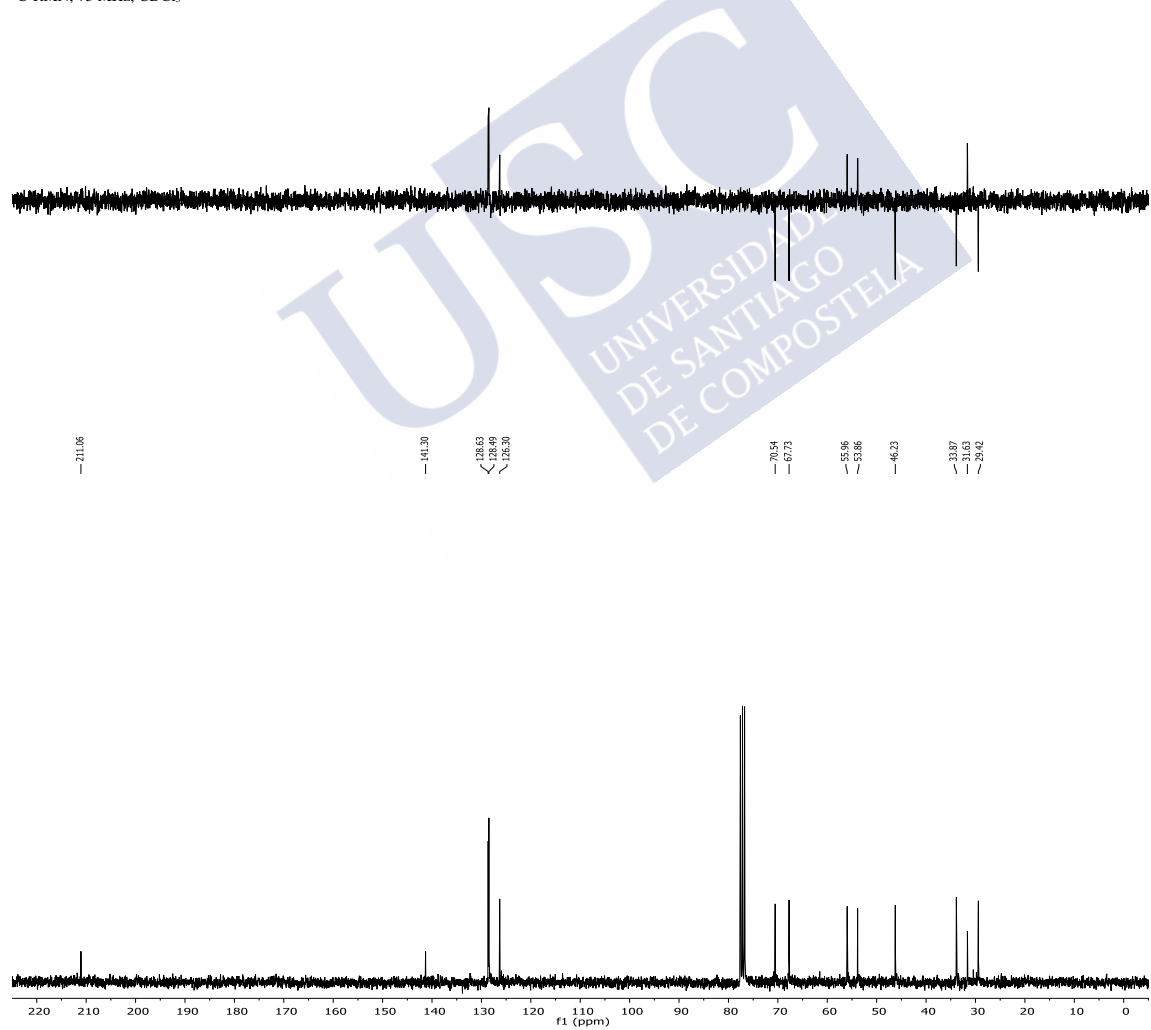
13ia + 13'ia



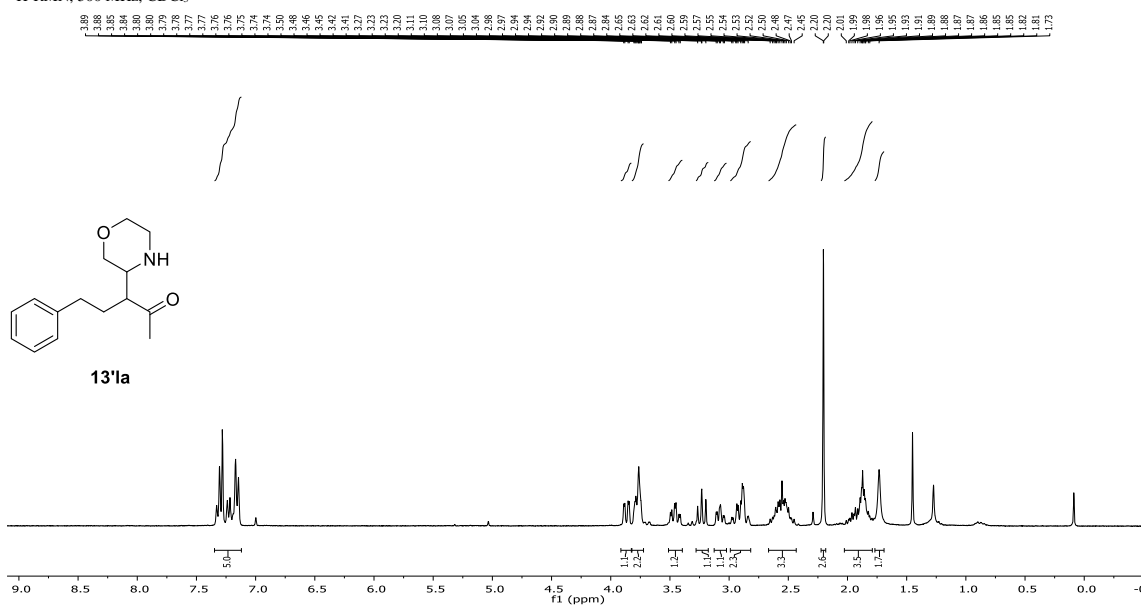
^1H -RMN, 500 MHz, CDCl_3



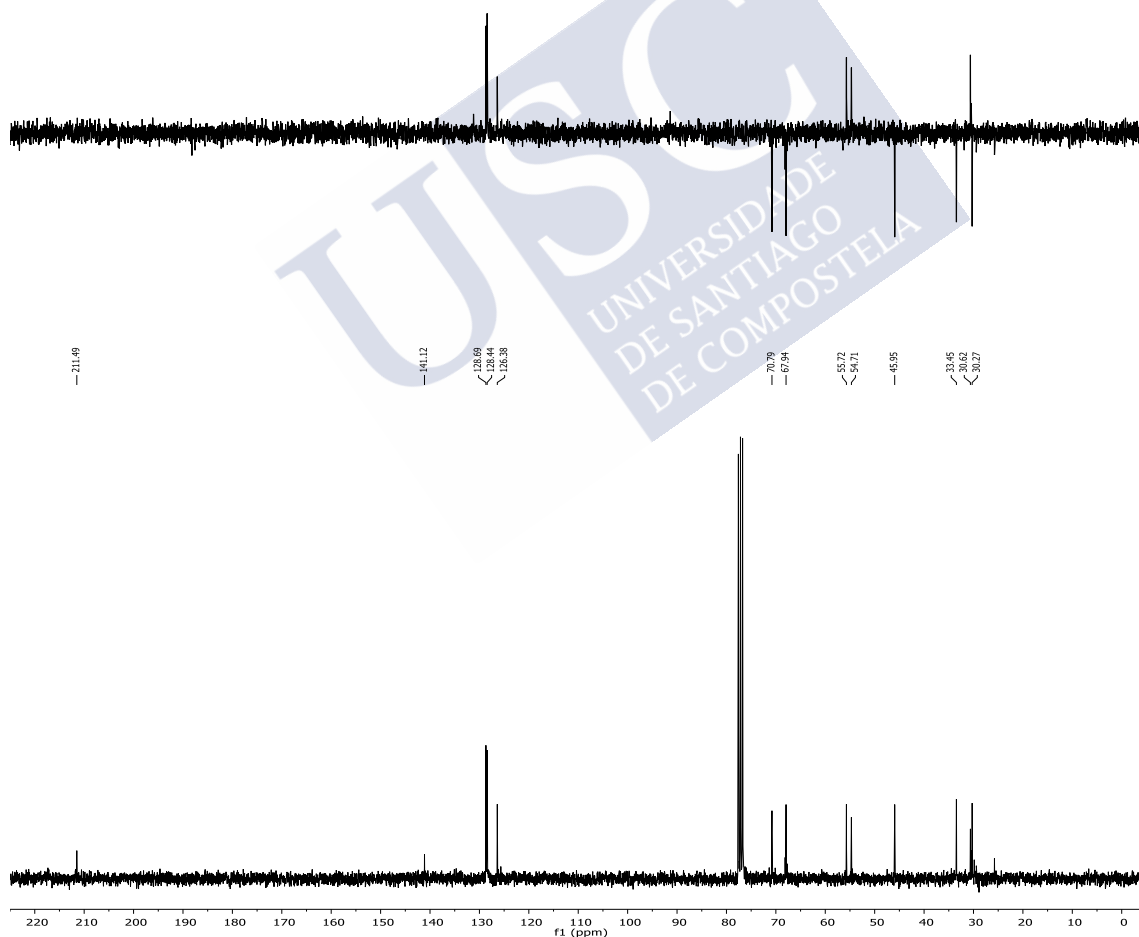
^{13}C -RMN, 75 MHz, CDCl_3

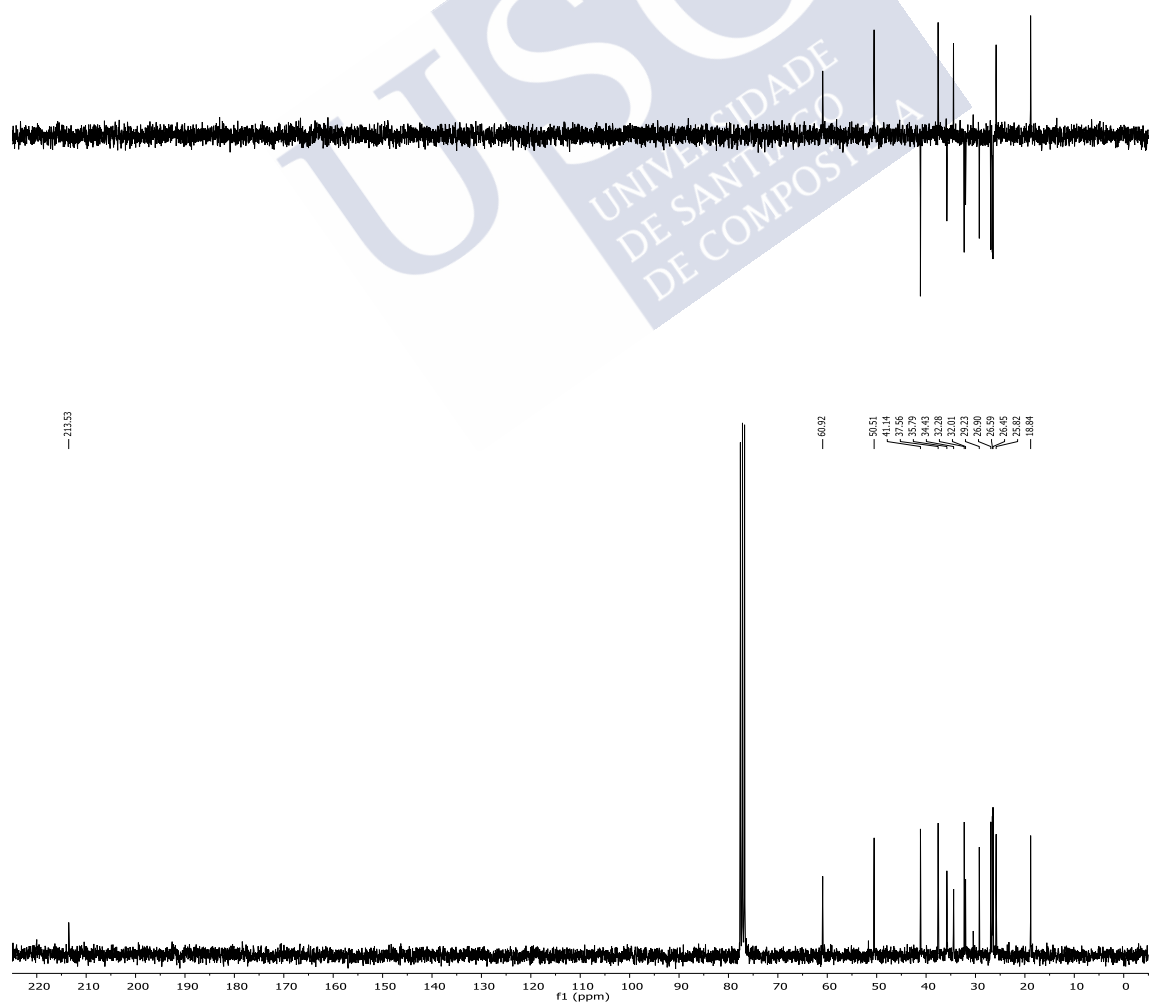
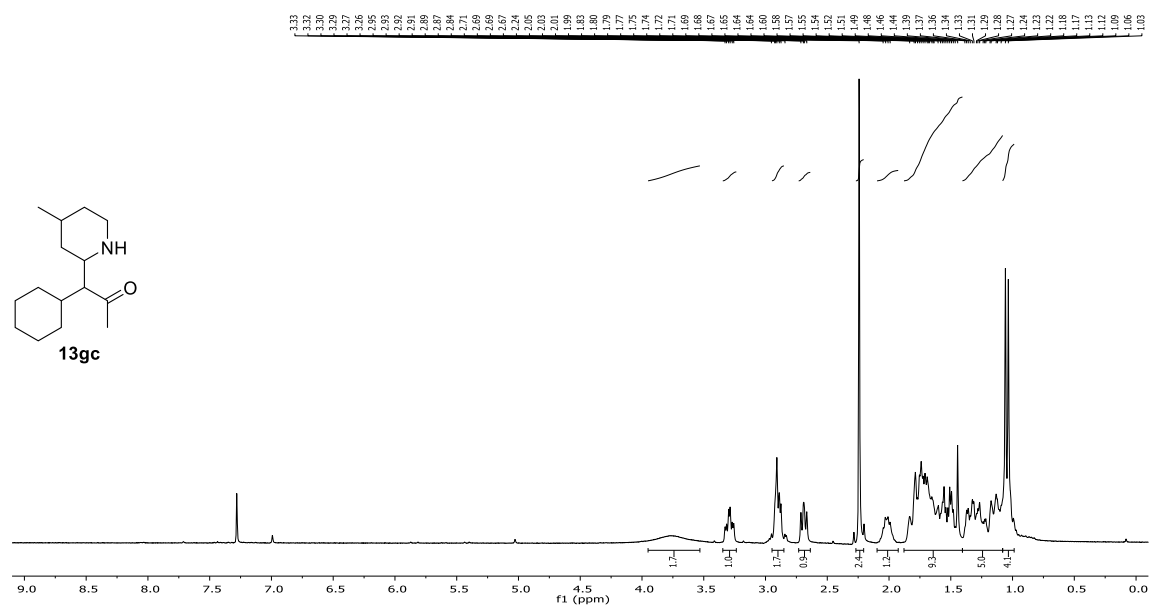


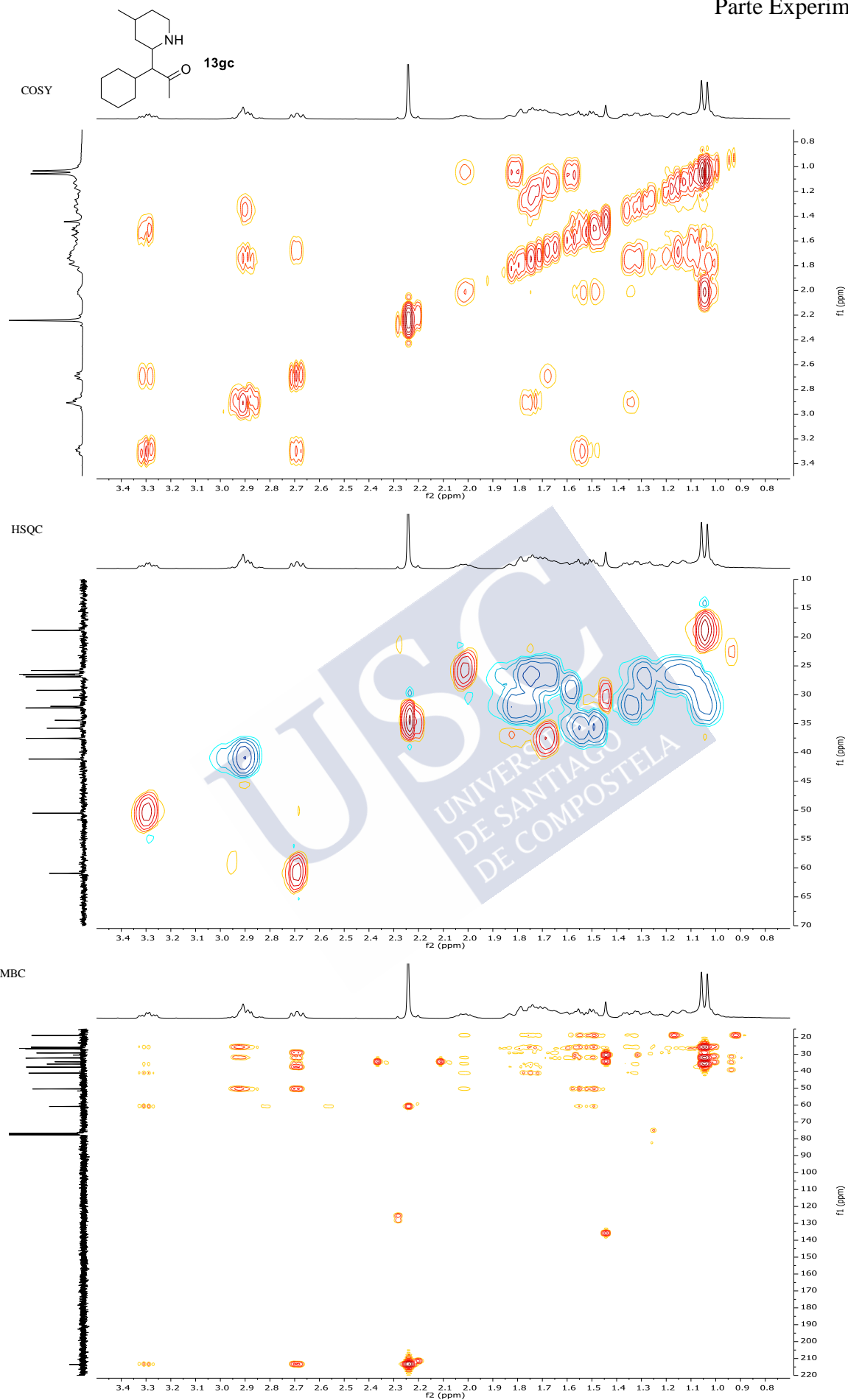
^1H -RMN, 500 MHz, CDCl_3



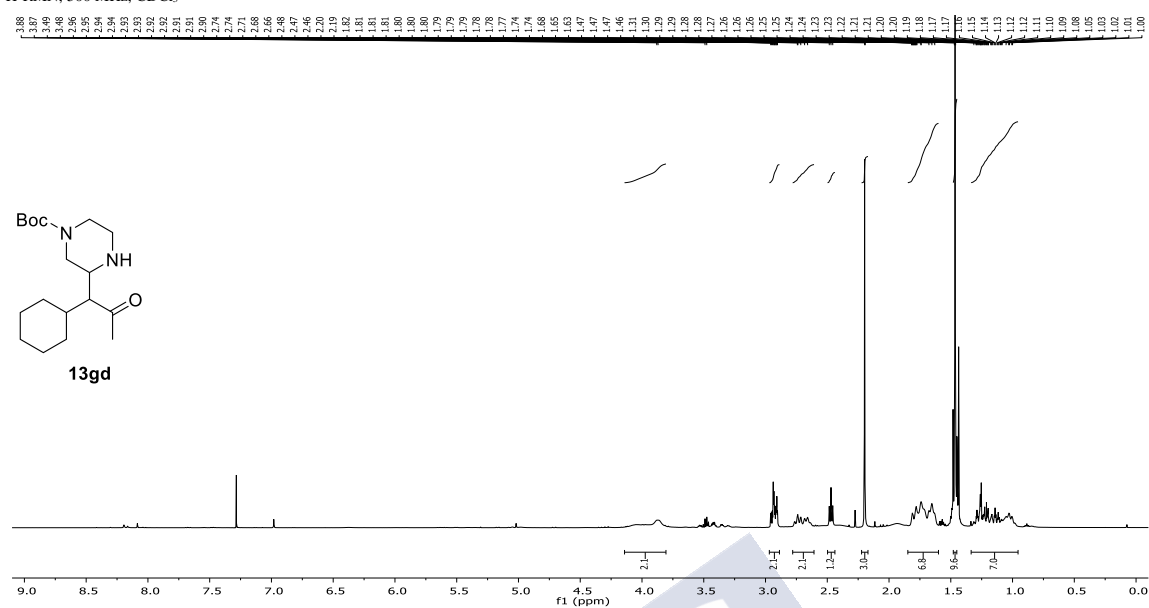
^{13}C -RMN, 75 MHz, CDCl_3







¹H-RMN, 500 MHz, CDCl₃



¹³C-RMN, 75 MHz, CDCl₃

